

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

940-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **26. 09. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **29.09.95, 17.08.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/9519893, 96/9617306**

(33) Země priority: **GB, GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15. 07. 98**
(Věstník č. 7/98)

(86) PCT číslo: **PCT/EP96/04206**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/12870**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 215/48
A 61 K 31/47

(71) Přihlášovatel:

GLAXO WELLCOME SPA, Verona, IT;

(72) Původce:

Di Fabio Romano, Verona, IT;

Giacobbe Simone, Verona, IT;

Bertani Barbara, Verona, IT;

Micheli Fabrizio, Verona, IT;

(74) Zástupce:

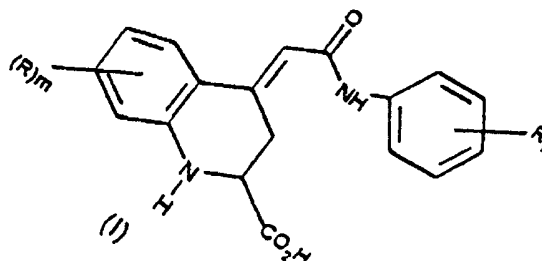
Korejzová Zdeňka JUDr., Břehová 1, Praha
1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Tetrahydrochinolinové deriváty, způsob
jejich výroby a farmaceutický prostředek
s jejich obsahem**

(57) Anotace:

Tetrahydrochinolinové deriváty obecného vzorce I jsou látky schopné antagonizovat účinek excitačních aminokyselin na receptorovém komplexu NMDA a je proto možno je použít ve formě farmaceutického prostředku, který rovněž tvoří součást řešení, k léčení nebo prevenci neurotoxického poškození centrálního nervového systému nebo neurodegenerativních onemocnění. Popsány jsou rovněž způsoby výroby uvedených účinných látek.



CZ 940-98 A3

Tetrahydrochinolinové deriváty, způsob jejich výroby
a farmaceutický prostředek s jejich obsahem

Oblast techniky

Vynález se týká 1,2,3,4-tetrahydrochinolinových derivátů, které jsou účinnými a specifickými antagonisty excitačních aminokyselin. Vynález se rovněž týká způsobu výroby těchto látek a farmaceutického prostředku s jejich obsahem.

Dosavadní stav techniky

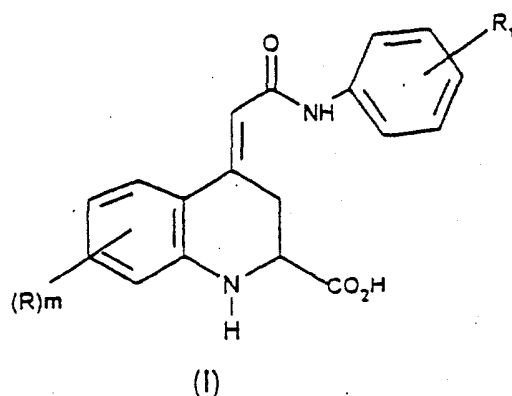
Carling a další, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, sv. 13, str. 65 až 70, 1993 popisují 4-substituované 2-karboxytetrachinolinové deriváty, které mají in vitro dobrou afinitu pro to místo receptorového komplexu NMDA, které se týká modulace glycinu, avšak bohužel mají pouze slabou účinnost in vivo. Uvádí se, že ty deriváty, které jsou v poloze 4 substituovány skupinou $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ nebo CH_2CONHPh mají jen malou nebo nemají žádnou účinnost in vivo při systémickém podání (ip).

Nyní byla zjištěna nová skupina 4-substituovaných 2-karboxytetrahydrochinolinových derivátů, které mají dobrou afinitu in vitro pro místo vazby glycinu, necitlivé na strychnin v receptorovém komplexu NMDA, současně však mají také dobrou účinnost in vivo při nitrožilním podání (iv).

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří tetrahydrochinolinové deriváty obecného vzorce I

27.03.98



jakož i soli nebometabolicky labilní estery těchto sloučenin, v nichž

- R znamená atom halogenu, alkyl, alkoxy skupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, hydroxyskupinu, trifluormethyl, trifluormethoxyskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu nebo skupinu SO_2R_2 nebo COR_2 , kde R_2 znamená hydroxyskupinu, methoxyskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu nebo dialkylaminoskupinu,
- m znamená 0 nebo celé číslo 1 nebo 2,
- R_1 znamená atom vodíku, alkyl, alkoxy skupinu, nitroskupinu, trifluormethyl, atom halogenu, nebo skupinu $(\text{CH}_2)_n\text{R}_3$, kde R_3 znamená hydroxyskupinu nebo některou ze skupin COR_4 , NR_5R_6 , NHCOR_7 nebo $\text{NHCONR}_8\text{R}_9$,
- R_4 znamená alkoxy skupinu, aminoskupinu nebo hydroxylovou skupinu,
- R_5 a R_6 nezávisle znamenají atom vodíku nebo alkyl nebo tvoří spolu s atomem dusíku, na něž jsou vázány, heterocyklickou skupinu,
- R_7 znamená atom vodíku, alkyl, popřípadě substituovaný, alkoxy skupinu, aryl nebo heterocyklickou skupinu, popřípadě substituované,

27.03.98

- R_8 znamená atom vodíku nebo alkyl,
- R_9 znamená atom vodíku, popřípadě substituovaný alkyl, aryl, heterocyklickou skupinu nebo cykloalkylovou skupinu a
- n znamená 0 nebo celé číslo 1 až 4.

V tetrahydrochinolinových derivátech obecného vzorce I se dvojná vazba vně kruhu nachází v konfiguraci trans (E).

Pro použití v lékařství se užívají fyziologicky přijatelné soli derivátů obecného vzorce I. Jiné soli však mohou být použitelné při výrobě sloučenin obecného vzorce I nebo jejich fyziologicky přijatelných solí. To znamená, že pokud není uvedeno jinak, jsou vždy zahrnuty fyziologicky přijatelné i fyziologicky nepřijatelné soli derivátů obecného vzorce I.

Vhodnými fyziologicky přijatelnými solemi derivátů podle vynálezu jsou adiční soli s bazemi a tam, kde mohou být vytvořeny, také adiční soli s kyselinami.

Vhodné fyziologicky přijatelné adiční soli derivátů obecného vzorce I s bazemi jsou například soli s alkalickými kovy nebo kovy alkalických zemin, jako soli sodné, draselné, vápenaté, hořečnaté a amonné, soli s aminokyselinami, například s lysinem a argininem a soli s organickými bazemi, například s prokainem, fenylbenzylaminem, ethanolaminem, diethanolaminem a N-methylglukosaminem.

Deriváty obecného vzorce I a/nebo jejich soli mohou také tvořit solváty, například hydráty, které jsou rovněž zahrnuty do rozsahu vynálezu.

27.03.98

Deriváty obecného vzorce I a zvláště jejich adiční soli s bazemi, například sodné soli, mají výhodnou rozpustnost ve vodě.

Pod pojmem alkyl se rozumí skupina nebo část jiné skupiny, tvořená alkylovým řetězcem, který je přímý nebo rozvětvený a obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, může tedy jít například o methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sek.butyl nebo terc.butyl.

Popřípadě substituovaný alkyl znamená svrchu uvedenou alkylovou skupinu, substituovanou alespoň jedním substituentem ze skupiny hydroxyskupina, karboxylová skupina a aminoskupina.

Atomem halogenu může být atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

Aryl znamená fenyl, popřípadě substituovaný nebo heteroaryl o 5 nebo 6 atomech v kruhu, přičemž 5-členný heteroaryl obsahuje 1 nebo 2 heteroatomy ze skupiny kyslík, síra nebo dusík a 6-členný heteroaryl obsahuje 1 nebo 2 atomy dusíku. Jako příklady vhodných heteroarylových skupin je možno uvést furanyl, thiofenyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyridinyl a pyrimidinyl.

Popřípadě substituovaný fenyl je fenyl, substituovaný až třemi substituenty ze skupiny atom halogenu, alkyl nebo alkoxykupina vždy o 1 až 4 atomech uhlíku, aminoskupina, alkylaminoskupina, hydroxyskupina, trifluormethyl, karboxyl nebo methoxykarbonyl.

Cykloalkyl znamená cykloalkylovou skupinu o 3 až 7 atomech uhlíku, popřípadě substituovanou 1 nebo 2 alkylovými

27.03.98

skupinami o 1 až 4 atomech uhlíku, může tedy jít o cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl nebo například také o 2-methylcyklohexyl.

Popřípadě substituovaná heterocyklická skupina je nasycená heterocyklická skupina o 5 až 7 atomech v kruhu, obsahující jeden nebo dva heteroatomy ze skupiny kyslík, síra nebo dusík. Jako příklady skupin, které obsahují jeden heteroatom je možno uvést tetrahydropyranyl, například 4-tetrahydropyranyl, dále pyrrolidiny, jako 2- nebo 3-pyrrolidiny, piperidiny, jako 4- nebo 3-piperidiny a jejich N-substituované deriváty (může jít o N-alkyl, jako methyl, nebo o N-acyl, jako N-alkanoyl, například acetyl nebo o N-alkoxykarbonyl, například ethoxykarbonyl), piperidinové nebo pyrrolidinové skupiny. Jako příklad vhodných skupin s obsahem dvou heteroatomů je možno uvést morfolinovou, thiomorfolinovou nebo piperazinovou skupinu.

V případě, že R_5 a R_6 tvoří spolu s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, heterocyklickou skupinu, jde o nasycený, 5 až 7-členný kruh, popřípadě obsahující další heteroatom ze skupiny kyslík, síra nebo dusík.

Jako příklady takových skupin je možno uvést morfolinovou, 2,6-dimethylmorfolinovou, piperidinovou, pyrrolidinovou, piperazinovou nebo N-methylpiperazinovou skupinu.

Deriváty obecného vzorce I mají nejméně jeden asymetrický atom uhlíku, jde o uhlíkový atom, který se nachází v poloze 2 kruhového systému 1,2,3,4-tetrahydrochinolinu, další asymetrické atomy uhlíku se mohou vyskytovat ve skupinách R_1 a R_2 . Všechny takto vzniklé enantiomery, diastereoizomery a jejich směsi jsou zahrnuty do rozsahu vynálezu.

27.03.98

Deriváty obecného vzorce I mohou být vytvořeny také in vivo metabolismem vhodného prekursoru. Takovým prekurso-rem může být například fyziologicky přijatelný metabolicky labilní ester derivátu obecného vzorce I. Tyto estery mohou být vytvořeny esterifikací, například na kterékoliv karboxylové skupině ve sloučenině obecného vzorce I, s případnou předchozí ochranou jakékoliv jiné reaktivní skupiny v molekule s následným odštěpením ochranných skupin v případě potřeby. Jako příklady metabolicky labilních esterů je možno uvést alkylestery s alkylovou částí o 1 až 4 atomech uhlíku, jako methylester nebo ethylester, substituované nebo nesubstituované aminoalkylestery, jako aminoethylester, 2-(N,N-diethylamino)ethylester nebo 2-(4-morfolino)ethylester nebo acyloxyalkylestery, jako acyloxymethylester nebo acyloxyethylester, například pivaloyloxymethyl-, 1-pivaloyloxyethyl-, acetoxymethyl-, 1-acetoxyethyl-, 1-(1-methoxy-1-methyl)ethylkarbonyloxyethyl-, 1-benzoyloxyethyl-, isopropoxykarbonyloxymethyl-, 1-isopropoxykarbonyloxyethyl-, cyklohexylkarbonyloxymethyl-, 1-cyklohexylkarbonyloxyethyl-, cyklohexyloxykarbonyloxymethyl-, 1-cyklohexyloxykarbonyloxyethyl-, 1-(4-tetrahydropyranyloxy)karbonyloxyethyl- nebo 1-(4-tetrahydropyranyl)karbonyloxyethylester.

V derivátech obecného vzorce I znamená m s výhodou celé číslo 1 nebo 2 a z těchto látek jsou dále výhodné ty sloučeniny, v nichž se R nachází v poloze 5 a/nebo 7.

R s výhodou znamená atom halogenu, například atom bromu nebo chloru a zvláště atom chloru.

Substituent R_1 se může nacházet v poloze 2, 3 nebo 4 fenylového kruhu. Výhodná je poloha 3 nebo 4 a zvláště poloha 4. V případě, že R_1 znamená skupinu $(CH_2)_n R_3$, znamená n s výhodou 0, 1 nebo 2.

Jako příklady vhodných skupin R_1 je možno uvést atom vodíku nebo halogenu, například chloru, alkoxy skupinu, jako methoxy skupinu, skupinu $(CH_2)_nCOR_4$, v níž R_4 znamená amino skupinu nebo hydroxylovou skupinu, skupinu $(CH_2)_nNR_5R_6$, v níž R_5 znamená atom vodíku a R_6 znamená atom vodíku nebo alkyl, například methyl nebo ethyl nebo NR_5R_6 znamená nasycený 6-členný kruh, obsahující kyslík, jako morfolinovou skupinu, skupinu $(CH_2)_nNHCOR_7$, kde R_7 je atom vodíku, alkyl, jako methyl, isobutyl nebo isopropyl, aryl, například fenyl nebo pyridyl, například 3-pyridyl nebo skupinu $(CH_2)_nNHCONHR_9$, kde R_9 znamená vodík, fenyl, popřípadě substituovaný methoxy skupinou, heterocyklický zbytek, jako 4-tetrahydropyranyl nebo cykloalkyl, jako cyklopropyl nebo cyklohexyl. Z této skupiny jsou výhodné ty látky, v nichž n znamená 1 nebo 2.

Výhodnou skupinu derivátů obecného vzorce I tvoří ty látky, v nichž $m = 2$ a R v poloze 5 a 7 znamená atom bromu a zvláště atom chloru. Další výhodnou skupinu derivátů obecného vzorce I tvoří ty látky, v nichž R_1 znamená atom vodíku nebo chloru, skupinu $(CH_2)_nCOR_4$, kde R_4 znamená hydroxy skupinu nebo aminoskupinu a $n = 0, 1$ nebo 2, jako karboxymethyl nebo karbamoylmethyl, skupinu $(CH_2)_nNR_5R_6$, kde R_5 a R_6 znamenají atomy vodíku nebo NR_5R_6 znamená morfolinovou skupinu a $n = 1$ nebo 2, například aminoskupinu nebo morfolinomethylovou skupinu, skupinu $(CH_2)_nNHCOR_7$, kde R_7 znamená vodík nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, jako methyl, isopropyl nebo isobutyl, $n = 0, 1$ nebo 2, jako acetamid skupina, acetamidomethyl, acetamidoethyl, formamidomethyl, isobutylaminoskupina, isobutyrylaminomethyl, isobutyrylaminoethyl, 3-methylbutyrylaminoethyl, nebo skupinu $(CH_2)_nNHCONH_2$, v níž n znamená 0, 1 nebo 2, například ureidomethyl.

27.03.99

Jako specifické výhodné deriváty podle vynálezu je možno uvést následující látky:

kyselina (±) (E) 4-(4-acetylaminofenylkarbamoylmethylen)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová,

kyselina (±) (E) 5,7-dichlor-4-fenylkarbamoylmethylen-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová,

kyselina (±) (E) 7-chlor-4-fenylkarbamoylmethylen-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová,

kyselina (±) (E) 5,7-dibrom-4-fenylkarbamoylmethylen-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová,

kyselina (±) (E) 4-(4-aminofenylkarbamoylmethylen)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová,

kyselina (±) (E) 4-(3-acetylaminofenylkarbamoylmethylen)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová,

kyselina (±) (E) 5,7-dichlor-4-(4-isobutyrylamino-fenylkarbamoylmethylen)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová,

kyselina (±) (E) 5,7-dichlor-4-/4-(3-methylbutyrylamino)-fenylkarbamoylmethylen/-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová,

kyselina (±) (E) 5,7-dichlor-4-(3-chlorfenylkarbamoylmethylen)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová,

kyselina (±) (E) 5,7-dichlor-4-/4-(isobutyrylamino-methyl)-fenylkarbamoylmethylen/-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová,

kyselina (±) (E) 5,7-dichlor-4-/4-(ureidomethyl)-fenylkarbamoylmethylen/-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová,

27.03.98

- 9 -

kyselina ($\pm$) (E) 4-/4-(acetylaminomethyl)fenylkarbamoylmethylen/-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová,

($\pm$) (E) 5,7-dichlor-4-(4-formylaminomethylfenylkarbamoylmethylen)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová,

kyselina ($\pm$) (E) 5,7-dichlor-4-(4-morfolin-4-ylmethylfenylkarbamoylmethylen)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová,

kyselina ($\pm$) (E) 4-/4-(2-acetylaminoethyl)fenylkarbamoylmethylen/-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová,

kyselina ($\pm$) (E) 5,7-dichlor-4-/4-(2-isobutyrylaminoethyl)-fenylkarbamoylmethylen/-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová,

kyselina ($\pm$) (E) 4-(4-karbamoylmethylfenylkarbamoylmethylen)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová,

kyselina ($\pm$) (E) 4-(4-karboxymethylfenylkarbamoylmethylen)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová,

a fyziologicky přijatelné soli, například sodnou sůl nebo metabolicky labilní estery těchto látek.

Deriváty obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelné soli antagonizují působení excitačních aminokyselin. Jsou zvláště antagonisty vazného místa pro glycin, necitlivého na působení strychninu v receptorovém komplexu NMDA. Je proto možno tyto látky použít k léčení nebo prevenci neurotoxického poškození nebo neurodegenerativních onemocnění. Látky je tedy možno využít například při stavech, které následují po mozkové mrtvici, mozkové thromboembolii, krvácení do mozku, mozkové ischemii, v případě křečí mozkových cév, při hypoglykémii, anaesii, hypoxii, anoxii, dušení novorozenců a při zástavě srdeční. Další možnosti použití jsou při chronických neurodegenerativních onemocněních, jako jsou Hun-

tingdonova choroba, Alzheimerova senilní demence, amyotrofická laterální sklerosa, acidemie typu kyseliny glutarové, demence po mnohočetném krvácení do mozku, status epilepticus, poraněních typu kontuze, například při poranění míchy a hlavy, virové infekce a zejména neurodegenerace v průběhu těchto onemocnění, například při AIDS a encefalopatiích, Downův syndrom, epilepsie, schizofrenie, deprese, úzkostné stavy, bolestivé stavy, neurogení poruchy močového měchýře, dráždivý močový měchýř, závislost na léčivech nebo dalších látkách, včetně abstinenčních příznaků v případě alkoholu, kokainu nebo opiátů a nikotinu nebo benzodiazepinu a také úporné zvracení.

Vysokou a selektivní účinnost derivátů podle vynálezu na uvedeném místě receptorového komplexu NMDA je možno snadno stanovit při použití běžných zkoušek. Schopnost vázat se na místo pro vazbu glycinu, necitlivé na působení strychninu byla stanovena při použití postupu podle publikace Kishimoto H. a další, J. Neurochem, 1981, 37, 1015 až 1024. Selektivita působením sloučenin podle vynálezu v tomto místě byla potvrzena zkouškami na dalších receptorech pro excitační aminokyseliny. Sloučeniny podle vynálezu měly malou nebo neměly žádnou afinitu pro receptor kyseliny kainové, receptor kyseliny alfa-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionové, AMPA nebo na vazném místě komplexu NMDA.

Skutečnost, že sloučeniny podle vynálezu mohou způsobit inhibici křečí, vyvolaných u myši působením NMDA, byla prokázána způsobem podle publikace Chiamulera C. a další, Psychopharmacology, 1990, 102, 551 až 552.

Sloučeniny obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelné soli nebo metabolicky labilní estery je tedy možno použít v lékařství k antagonizaci účinku excitačních aminokyselin na receptorovém komplexu MNDA.

27.03.98

- 11 -

K tomuto účelu je možno deriváty obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelné soli nebo metabolicky labilní estery zpracovat na farmaceutický prostředek pro antagonizaci účinků excitačních aminokyselin na receptorovém komplexu NMDA.

Je zřejmé, že v případě, že je v průběhu přihlášky uvedeno léčení, jde také o profylaxi uváděných chorob nebo příznaků chorobných stavů.

Je dále zřejmé, že množství derivátů podle vynálezu, jehož bude zapotřebí pro léčení uvedených chorob, bude záviset na povaze léčeného stavu, na způsobu podání a na věku a celkovém zdravotním stavu nemocného. Použitou dávku musí vždy určit ošetřující lékař. Obecně je však možno uvést, že pro dospělého člověka se bude typická dávka pohybovat v rozmezí 2 až 800 mg denně v závislosti na způsobu podání.

V případě parenterálního podání se bude typická denní dávka pohybovat v rozmezí 20 až 100, s výhodou 60 až 80 mg denně. V případě perorálního podání bude denní dávka v rozmezí 200 až 800, například 400 až 600 mg denně.

Uvedenou dávku je možno podat najednou nebo v dílčích dávkách, podaných v příslušných intervalech, může jít o 2, 3, 4 nebo větší počet dílčích dávek denně.

I když je možno deriváty podle vynálezu podávat přímo jako chemické látky, je výhodné zpracovat tyto látky jako účinné složky farmaceutického prostředku.

Součástí podstaty vynálezu proto tvoří také farmaceutický prostředek, který jako svou účinnou látku obsahuje derivát obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky přijatelnou

sůl nebo metabolicky labilní ester spolu s jedním nebo větším počtem farmaceuticky přijatelných nosičů, popřípadě je možno zařadit další účinné látky. Nosič nebo nosiče musí být přijatelné v tom smyslu, že musí být kompatibilní s ostatními složkami prostředku a nesmí být škodlivé pro nemocného.

Farmaceutický prostředek podle vynálezu může být zpracován pro perorální, parenterální nebo rektální podání, pro podání ústní sliznicí, inhalací nebo insuflací. Vhodné je zejména parenterální podání.

Tablety a kapsle pro perorální podání mohou obsahovat běžné pomocné látky, například pojiva, jako sirupy, akaciovou gumu, želatinu, sorbitol, tragakant, škrobový sliz nebo polyvinylpyrrolidon, plniva, jako laktosu, cukry, mikrokrystallickou celulosu, kukuřičný škrob, fosforečnan vápenatý nebo sorbitol, kluzné látky, jako stearan hořečnatý, kyselinu stearovou, mastek, polyethylenglykol nebo oxid křemičitý, desintegrační látky, jako bramborový škrob nebo sodnou sůl glykolátu škrobu nebo také smáčedla, jako laurylsíran sodný. Tablety je možno povlékat běžným způsobem. Kapalně prostředky pro perorální podání mohou mít například formu suspenzí, roztoků nebo emulzí ve vodě nebo v oleji, sirupů nebo elixírů nebo může jít o suchý produkt, určený ke smísení s vodou nebo jiným vhodným nosným prostředím před použitím. Tyto kapalně prostředky mohou obsahovat běžné přísady, například suspenzní činidla, jako jsou sorbitolový sirup, methylcelulosa, cukerné sirupy, želatina, hydroxyethylcelulosa, karboxymethylcelulosa, gel stearanu hlinitého nebo hydrogenované jedlé oleje, dále emulgátory, jako jsou lecithin, sorbitanmonooleát nebo akaciová pryž, nevodná nosná prostředí včetně jedlých olejů, jako jsou mandlový olej, frakcionovaný kokosový olej, estery typu olejů, propylenglykol nebo ethylalkohol, látky, usnadňující rozpouštění, například smáčedla, jako polysorbi-

tany a další činidla, například cyklodextriny a také konzervační činidla, jako je methyl- nebo propyl-p-hydroxybenzoát nebo kyselina askorbová. V případě zpracování účinných látek na čípky je možno použít běžný základ pro výrobu čípků, například kakaové máslo nebo jiné glyceridy.

Pro podání sliznicí dutiny ústní mohou mít prostředky formu tablet nebo kosočtverečných tablet, zpracovaných obvyklým způsobem.

Deriváty podle vynálezu mohou být zpracovány také pro parenterální podání formou injekce nebo kontinuální infuze. Injekční prostředky mohou být zpracovány na ampule s obsahem jednotlivé dávky nebo mohou být uloženy do lahviček, které obsahují větší počet dávek a konzervační prostředek. Může však také jít o suspenze, roztoky nebo emulze v olejovém nebo vodném nosném prostředí s obsahem pomocných látek, jako jsou suspenzní, stabilizační a/nebo dispergační činidla. Účinná látka může také být dodávána v práškové formě pro smísení s vhodným nosným prostředím, například sterilní bezpyrogenní vodou těsně před použitím.

Pro podávání inhalací je možno sloučeninu podle vynálezu zpracovat na aerosoly, dávkované z tlakového balení při použití vhodného hnacího prostředku, například dichlordifluormethanu, trichlorfluormethanu, dichlortetrafluorethanu, oxidu uhličitého nebo jiného vhodného hnacího prostředku, je také možno použít rozprašovače. V případě nádoby s aerosolem, která je pod tlakem, může být účinná dávka uvolněna tak, že se nádoba opatří odměrným ventilem.

V případě podávání inhalací nebo insuflací mohou mít deriváty podle vynálezu formu suchého prášku, například práškové směsi účinné látky s vhodným nosičem, například laktosou nebo škrobem. Práškový prostředek může být dodáván

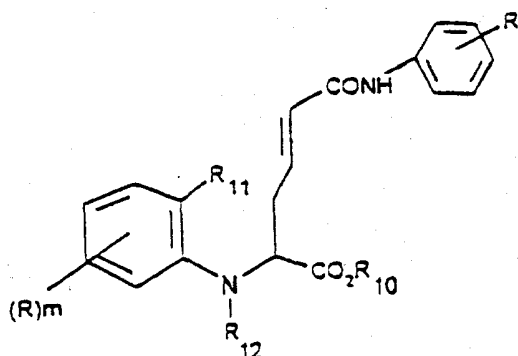
po jednotlivých dávkách, například ve formě kapslí, například želatinových kapslí nebo blistru, z těchto forem je možno práškový materiál podávat při použití inhalačního nebo insuflačního přístroje.

Účinné látky podle vynálezu je také možno zpracovat na depotní prostředky. Tyto prostředky s dlouhodobým účinkem je možno podat jako implantáty, například podkožní nebo nitrosvalové, nebo nitrosvalovou injekcí. K tomuto účelu je možno účinné látky podle vynálezu zpracovat spolu s vhodnými polymerními nebo hydrofobními materiály, například na emulzi v přijatelném oleji, nebo spolu s iontoměničovými pryskyřicemi, nebo je možno je zpracovat na málo rozpustné deriváty, například na málo rozpustné soli.

Farmaceutický prostředek podle vynálezu může obsahovat účinnou složku v množství 0,1 až 99 % hmotnostních, běžné je rozmezí 30 až 95 % hmotnostních v případě tablet a kapslí a 3 až 50 % hmotnostních v případě kapalných prostředků.

Účinné látky obecného vzorce I a jejich soli je možno připravit obecnými postupy, které budou dále podrobněji vysvětleny. V následujícím popisu mají skupiny R, m a R_1 význam, uvedený v obecném vzorci I, není-li uvedeno jinak.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno připravit cyklizací sloučeniny obecného vzorce II



kde

R_{10} znamená ochrannou skupinu na karboxyskupině,

R_{11} znamená atom bromu nebo jodu,

R_{12} znamená atom vodíku nebo ochrannou skupinu na dusíkovém atomu a

R_1 má význam, uvedený v obecném vzorci I nebo jde o chráněný derivát těchto skupin,

po ukončené cyklizaci se popřípadě odstraní jedna nebo větší počet ochranných skupin.

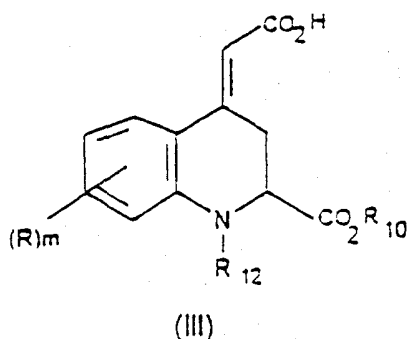
V jednom z možných provedení je postup možno provádět při použití katalytického množství komplexu paladia (0), například tetrakis(trifenylfosfin)paladia a vhodné organické baze, například trialkylaminu, jako triethylaminu nebo anorganické baze, jako uhličitanu draselného. Reakci je možno provádět v aprotickém rozpouštědle, například acetonitrilu nebo dimethylformamidu při teplotě 60 až 150 °C, po ukončení reakce je v případě potřeby možno odstranit ochrannou skupinu na karboxylové skupině ve významu R_{10} nebo jakoukoliv ochrannou skupinu ve významu R_{12} .

Podle dalšího možného provedení se reakce provádí při použití katalytického množství soli dvojmocného paladia, například octanu paladnatého v přítomnosti vhodné organické baze, například trialkylaminu, jako triethylaminu a v přítomnosti triarylfosfinu, jako trifenylfosfinu. Reakce se provádí v aprotickém rozpouštědle, jako acetonitrilu nebo dimethylformamidu, s výhodou za zahřátí a po jejím ukončení se popřípadě odstraní ochranné skupiny ve významu symbolu R_{10} a R_{12} .

Vhodnými ochrannými skupinami na karboxylové skupině ve významu R_{10} pro použití při této reakci jsou například alkyl, trichloralkyl, trialkylsilylalkyl nebo arylmethylové skupiny, například benzyl, nitrobenzyl nebo trityl.

V případě, že R_{12} znamená ochrannou skupinu na dusíkovém atomu, mohou být vhodnými skupinami alkoxykarbonyl, například terc.butoxykarbonyl, arylsulfonyl, jako fenylsulfonyl nebo také 2-trimethylsilylethoxymethyl.

Podle dalšího postupu je možno připravit účinné látky obecného vzorce I reakcí aktivovaného derivátu karboxylové kyseliny obecného vzorce III

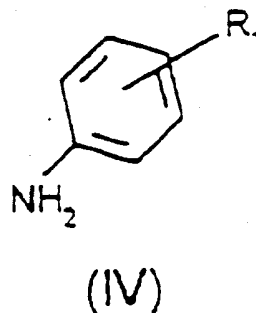


kde

R_{10} znamená ochrannou skupinu na karboxylové skupině a

R_{12} znamená atom vodíku nebo ochrannou skupinu na atomu dusíku ve významu ze vzorce II,

s aminem obecného vzorce IV



kde R_1 má význam, uvedený v obecném vzorci I nebo znamená chráněný derivát této skupiny,

po ukočení reakce se v případě potřeby odstraní ochranné skupiny ve významu R_{10} a R_{12} .

Vhodné aktivované deriváty karboxylové skupiny jsou například odpovídající acylhalogenidy, směsné anhydridy, aktivované estery, jako thioester nebo deriváty, vytvořené mezi karboxylovou skupinou a vazným činidlem, tak jak je to běžné v chemii peptidů, může jít například o karbonyldiimidazol nebo o diimid, jako dicyklohexylkarbodiimid.

Reakce se s výhodou provádí v aprotickém rozpouštědle, například v uhlovodíku, v halogenovaném uhlovodíku, jako dichlormethanu nebo v etheru, jako tetrahydrofuranu.

Vhodnou ochrannou skupinou ve významu R_{10} na karboxylové skupině pro použití při této reakci může být například alkyl, trichloralkyl, trialkylsilylalkyl, nebo může jít o arylmethylovou skupinu, například o benzyl, nitrobenzyl nebo trityl.

V případě, že R_{12} znamená ochrannou skupinu na atomu dusíku, jsou vhodnými skupinami alkoxykarbonyl, například terc.butoxykarbonyl, arylsulfonyl, například fenylsulfonyl nebo 2-trimethylsilylethoxymethyl.

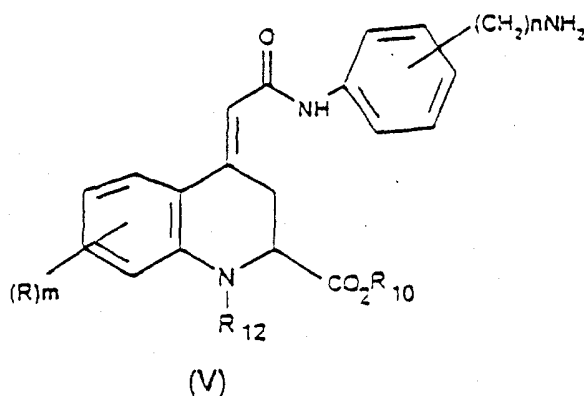
Aktivované deriváty karboxylové kyseliny obecného vzorce III je možno připravit běžnými postupy. Zvláště vhodným aktivovaným derivátem pro použití při této reakci je thioester, který může být odvozen například od pyridin-2-thiolu. Tyto estery je možno snadno připravit tak, že se karboxylová kyselina obecného vzorce III zahřeje s 2,2'-dithiopyridinem a trifenylfosfinem ve vhodném aprotickém rozpouštědle, na-

27.03.98

- 18 -

příklad v etheru, jako tetrahydrofuranu, halogenovaném uhlovodíku, jako dichlormethanu, amidu, například N,N-dimethylformamidu nebo acetonitrilu.

Sloučeniny obecného vzorce I, v němž R_1 znamená skupinu $(CH_2)_nNHCOR_7$, v níž R_7 má význam, uvedený ve vzorci I, je možno také připravit tak, že se nechá reagovat amin obecného vzorce V



kde

R a m mají význam, uvedený ve vzorci I a

R_{12} a R_{10} mají svrchu uvedený význam,

s aktivovaným derivátem kyseliny R_7CO_2H , kde R_7 má význam, uvedený ve vzorci I nebo jde o chráněný derivát této skupiny, načež se popřípadě jakákoliv ochranná skupina odstraní.

Vhodné aktivované deriváty kyseliny R_7CO_2H zahrnují odpovídající acylhalogenidy, například acylchloridy. Reakce dobře probíhá v aprotickém rozpouštědle, například v etheru, jako tetrahydrofuranu a v přítomnosti base, například terciárního aminu, jako triethylaminu.

Sloučeniny obecného vzorce I, v nichž R_1 znamená skupinu $(CH_2)_nNHCONR_8R_9$, v níž R_8 a R_9 mají význam, uvedený ve vzorci I, je možno připravit také reakcí aminu obecného vzorce V s isokyanátem obecného vzorce VI



kde R_8 a R_9 mají význam, uvedený ve vzorci I nebo jde o chráněné deriváty těchto skupin,

nebo se sloučeninou obecného vzorce VII



kde

R_8 a R_9 mají svrchu uvedený význam, nebo jde o chráněné deriváty těchto skupin a

R_{13} znamená případně substituovanou fenoxyskupinu, atom halogenu nebo imidazolovou skupinu,

po ukončení reakce se popřípadě odstraní jakékoliv ochranné skupiny.

Reakce se sloučeninou obecného vzorce VI dobře probíhá v rozpouštědle, například tetrahydrofuranu nebo vodném tetrahydrofuranu, halogenovaném uhlovodíku, jako dichlormethanu nebo acetonitrilu, popřípadě v přítomnosti baze, například triethylaminu, reakční teplota je v rozmezí 0 až 80 °C.

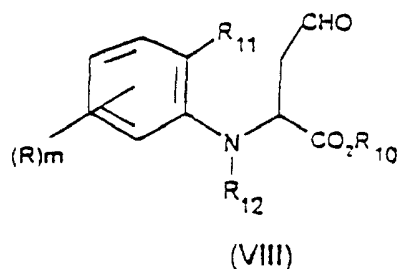
Reakce se sloučeninou vzorce VII se s výhodou provádí v rozpouštědle, například v halogenovaném uhlovodíku, jako dichlormethanu nebo v etheru, jako tetrahydrofuranu nebo v amidu, jako N,N-dimethylformamidu při teplotě místnosti až

teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem, popřípadě v přítomnosti baze, jako terciárního aminu, například triethylaminu. V případě, že se reakce provádí při použití sloučeniny vzorce VII, v němž R_{13} znamená atom halogenu, je vhodné reakci provádět při teplotě 0 až 60 °C.

Vhodnými ochrannými skupinami na karboxylové skupině ve významu R_{10} pro použití při této reakci jsou například alkyl, trichloralkyl, trialkylsilylalkyl nebo arylmethyl, jako benzyl, nitrobenzyl nebo trityl.

V případě, že R_{12} je ochranná skupina na atomu dusíku, jsou vhodnými skupinami alkoxykarbonyl, jako terc.butoxykarbonyl, arylsulfonyl, jako fenylsulfonyl nebo 2-trimethylsilyl-ethoxymethyl.

Sloučeniny obecného vzorce II je možno připravit ze sloučenin obecného vzorce VIII



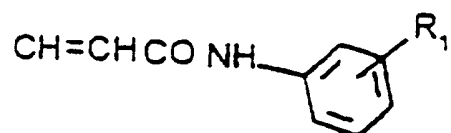
kde

R_{10} znamená ochrannou skupinu na karboxyskupině,

R_{11} znamená atom bromu nebo jodu a

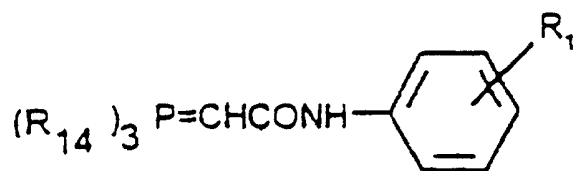
R_{12} znamená atom vodíku nebo ochrannou skupinu na atomu dusíku ve významu z obecného vzorce II,

reakcí s příslušným reakčním činidlem na bazi fosforu, schopným převést skupinu CHO na skupinu obecného vzorce



načež se v případě potřeby odstraní ochranná skupina R_{10} na karboxylové skupině a ochranná skupina R_{12} na atomu dusíku.

Podle jednoho z možných provedení tohoto postupu je možno reakci uskutečnit při použití sloučeniny fosforu obecného vzorce IX



(IX)

kde

R_{14} znamená alkylovou nebo fenylovou skupinu a

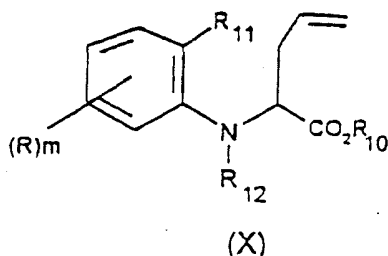
R_1 má význam, uvedený ve vzorci I nebo jde o chráněný derivát těchto skupin.

Reakce se provádí v aprotickém rozpouštědle, například v acetonitrilu nebo dimethylformamidu při teplotě -10°C až teplotě varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem.

27.03.98

- 22 -

Sloučeniny obecného vzorce VIII je možno připravit ozonisačí allylové sloučeniny obecného vzorce X



kde

R_{10} znamená ochrannou skupinu na karboxylové skupině,

R_{12} znamená atom vodíku nebo ochrannou skupinu na atomu dusíku ve svrchu uvedeném významu a

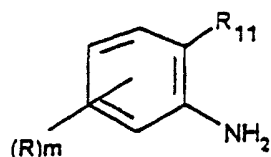
R_{11} znamená atom bromu nebo jodu.

Reakci je možno uskutečnit tak, že se roztokem sloučeniny obecného vzorce X nechá procházet proud ozonu v přítomnosti dimethylsulfidu nebo trifenylofosfinu ve vhodném rozpouštědle, například halogenovaném uhlovodíku, jako dichlormethanu při nízké teplotě, například -78°C .

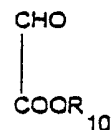
Sloučeniny obecného vzorce X, v nichž R_{12} znamená atom vodíku a R_{10} znamená ochrannou skupinu na karboxylové skupině ve svrchu uvedeném významu je možno připravit reakcí aminu obecného vzorce XI, v němž R_{11} znamená atom bromu nebo jodu s aldehydem obecného vzorce XII, v němž R_{10} znamená ochrannou skupinu na karboxylové skupině s následným přidáním allyltributylcínu v přítomnosti Lewisovy kyseliny, například chloridu titaničitého nebo etherátu fluoridu boritého.

27.03.98

- 23 -



(XI)

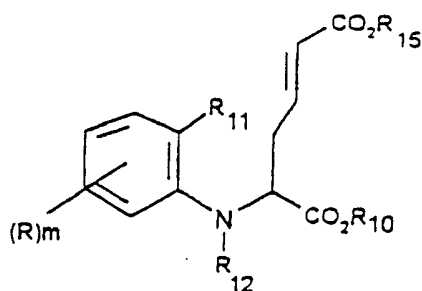


(XII)

Reakce dobře probíhá v rozpouštědle, například v uhlovodíku, jako toluenu nebo v halogenovaném uhlovodíku, například dichlormethanu při teplotě -78°C až teplotě místnosti.

Sloučeniny obecného vzorce X, v nichž R_{12} znamená ochrannou skupinu na atomu dusíku a R_{10} znamená ochrannou skupinu na karboxylové skupině, je možno připravit ze sloučeniny obecného vzorce X, v nichž R_{12} znamená atom vodíku zavedením ochranné skupiny na dusíkový atom při použití běžných postupů.

Sloučeniny obecného vzorce III je možno připravit cyklizací sloučeniny obecného vzorce XIII



(XIII)

kde

R_{10} znamená ochrannou skupinu na karboxyskupině,

R_{11} znamená atom bromu nebo jodu,

- R_{12} znamená atom vodíku nebo ochrannou skupinu na atomu dusíku ve svrchu uvedeném významu a
- R_{15} znamená vhodnou ochrannou skupinu na karboxyskupině, například terc.butyl.

Postup se provádí za obdobných podmínek, jaké byly popsány svrchu pro cyklizaci sloučenin obecného vzorce II, po ukončení reakce se odstraní ochranná skupina na karboxylové skupině ve významu R_{15} a popřípadě také ochranná skupina na atomu dusíku ve významu R_{12} .

Sloučeniny obecného vzorce XIII je možno připravit ze sloučeniny obecného vzorce VIII a ylidu fosforu obecného vzorce $(R_{14})_3P=CHCO_2R_{15}$, v němž R_{14} má význam, uvedený ve vzorci IX a R_{15} má svrchu uvedený význam, reakční podmínky jsou obdobné podmínkám, které byly popsány svrchu pro reakci mezi sloučeninami obecného vzorce VIII a IX.

Sloučeniny obecného vzorce V je možno připravit jakýmkoliv z postupů, který byl popsán svrchu pro přípravu sloučenin obecného vzorce I při použití příslušných meziproduktů vzorce II, IV nebo IX.

Sloučeniny obecného vzorce IV, VI, VII, IX, XI a XII jsou známé látky nebo je možno je připravit postupy, které jsou analogické způsobům výroby známých sloučenin.

V průběhu kterékoliv ze svrchu uvedených reakcí je možno odstranit ochrannou skupinu na karboxylové skupině běžnými postupy, které se užívají pro odstranění takových skupin. Například v případě, že R_{10} znamená benzylovou skupinu, je možno tuto skupinu odstranit hydrolýzou při použití hydroxidu alkalického kovu, například hydroxidu lithného

nebo hydroxidu sodného ve vhodném rozpouštědle, jako ethanolu nebo isopropanolu, ve vodě nebo ve směsi těchto látek, načež se v případě potřeby vytvoří přidáním vhodné kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové odpovídající volné karboxylová kyselina.

V kterékoliv ze svrchu uvedených reakcí je možno ochrannou skupinu na atomu dusíku odstranit běžnými postupy, které jsou známy pro odstranění takových skupin, například může jít o hydrolýzu v kyselém nebo alkalickém prostředí. V případě, že R_{12} znamená alkoxykarbonyl, jako terc.butoxykarbonyl nebo fenylsulfonyl, je možno tuto skupinu odstranit hydrolýzou v alkalickém prostředí, například působením hydroxidu lithného ve vhodném rozpouštědle, jako tetrahydrofuranu nebo alkanolu, jako isopropanolu. Alkoxykarbonylovou skupinu je také možno odstranit hydrolýzou v kyselém prostředí. V případě, že R_{15} znamená terc.butylovou skupinu, je možno použít hydrolýzu působením organické kyseliny, například kyseliny mravenčí.

Fyziologicky přijatelné soli sloučenin obecného vzorce I je možno připravit tak, že se na odpovídající kyselinu působí vhodnou bází ve vhodném rozpouštědle. Například soli s alkalickými kovy a kovy alkalických zemin je možno připravit z hydroxidů alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin nebo z odpovídajících uhličitů nebo hydrogenuhličitů. Dalším možným postupem je přímá hydrolýza sloučenin obecného vzorce I působením hydroxidu alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin.

Metabolicky labilní estery sloučeniny vzorce I je možno připravit esterifikací karboxylové skupiny nebo její soli nebo transesterifikací běžnými postupy. Například acyloxyalkylestery se připraví reakcí volné karboxylové kyseliny nebo její soli s příslušným acyloxyalkylhalogenidem v rozpouštědle, například dimethylformamidu. Při esterifikaci

27.03.98

- 26 -

volné karboxylové skupiny se reakce s výhodou provádí v přítomnosti kvarterního amoniumhalogenidu, jako tetrabutylamoniumchloridu nebo benzyltriethylamoniumchloridu.

Aminoalkylestery lze připravit transesterifikací odpovídajících alkylesterů, jako methyl- nebo ethylesterů reakcí s příslušným aminoalkanolem při vyšší teplotě, například 50 až 150 °C.

Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady, které však nemají sloužit k omezení rozsahu vynálezu.

Teploty tání m.p. byly stanoveny na Gallenkampově přístroji a jsou uvedeny bez opravy. Teplotní údaje jsou ve °C. Spektrum v infračerveném světle bylo měřeno na přístroji FT-IR. ¹H-NMR-spektrum bylo zaznamenáno při 400 MHz, chemické posuny jsou uváděny v ppm směrem dolů od Me₄Si, který byl užit jako vnitřní standard a jsou označovány jako singlety (s), dublety (d), dublety dubletů (dd), triplety (t), kvartety (q) nebo multiplety (m). Chromatografie na sloupci byla prováděna při použití silikagelu (Merck AG Darmstadt, SRN). V textu jsou použity následující zkratky: EA = ethylacetát, CH = cyklohexan, DCM = dichlormethan, THF = tetrahydrofuran, TFA = kyselina trifluoroctová, TEA = triethylamin, PPA = kyselina polyfosforečná, DBU = 1,8-diazobicyklo/5,4,0/undec-7-en, DMSO = dimethylsulfoxid. Tlc znamená chromatografie na tenké vrstvě při použití desek oxidu křemičitého. Roztoky byly sušeny bezvodým síranem sodným. RT (r.t.) znamená teplotu místnosti.

27.03.98

- 27 -

Příklady provedení vynálezu

Meziprodukt 1

4-Chlor-1-jod-2-nitrobenzen

Do suspenze 5,18 g 4-chlor-2-nitroanilinu v 60 ml 12N roztoku kyseliny sírové o teplotě 10°C se postupně přidá roztok 2,76 g dusitanu sodného ve 20 ml kyselině sírové a 40 ml kyseliny polyfosforečné. Reakční směs se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti, vlije se do směsi drceného ledu a močoviny. Po ukončení vývoje plynu se na vytvořený roztok působí 20 ml vodného roztoku 7,47 g jodidu draselného a 1 hodinu se zahřívá na teplotu 70°C. Reakční směs se zředí nasyceným roztokem chloridu sodného a extrahuje se etylacetátem.

Organický podíl se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, suší se a zahustí ve vakuu. Vzniklý zbytek se čistí rychlou chromatografií na sloupci při eluci gradientem poměrů směsi cyklohexanu a etylacetátu od 100:0 do 95:5. Vzniklo 7,96 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání 55-56°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.98 (1H, d); 7.80 (1H, d); 7.28 (1H, dd).

IR : ν_{max} (cm^{-1}) = 1535 (NO_2); 1354 (NO_2).

Meziprodukt 2

5-chlor-2-jod-anilin

Do roztoku 3,71 g meziproduktu 1 ve 25 ml 95% roztoku etanolu se přidá 25 ml kyseliny octové a 2,98 g

železa. Reakční směs se 1 hodinu zahřívá na teplotu 100°C, vlije se do nasyceného roztoku chloridu sodného a přidá se pevný hydrogenuhličitan sodný k dosažení pH 10. Po extrakci etylacetátem se organický podíl promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, suší se a odpařuje za vzniku 3,60 g žlutého oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.5 (1H, d); 6.7 (1H, d); 6.5 (1H, dd);

4.2 (2H, bs).

IR : ν_{max} (cm^{-1}) = 3468 (NH_2); 3371 (NH_2);

1610 ($\text{C}=\text{C}$).

Meziprodukt 3

benzylester (+/-) 2-(5-chlor-2-jod-fenylamino)-pent-4-enové kyseliny

Do roztoku 1,05 g meziproduktu 2 v 15 ml bezvodého toluenu se přidá 750 mg benzylglyoxalátu a 2 g síranu sodného. Reakční směs se přes noc refluxuje. Po filtraci se vzniklý roztok zahustí ve vakuu za vzniku hnědého oleje, který se zpracuje 30 ml dichlormetanu. Reakční směs se zchladí na teplotu -78°C a pomalu se injekční stříkačkou přidá 0,46 ml chloridu titaničitého. Po 5 minutách míchání se lázeň bezvodého ledu a acetonu odstraní a reakční roztok se během 30 minut nechá ohřát na teplotu místnosti. Před přidáním 2,6 ml tributylcínu se reakční směs znovu zchladí na teplotu -78°C. Reakce se po 1 hodině ukončí vlitím do 100 ml nasyceného roztoku chloridu amonného. Vodný podíl se dvakrát extrahuje 150 ml etylacetátu a sloučené organické podíly se promyjí dvakrát 50 ml 3N roztoku

27.03.98

kyseliny chlorovodíkové a jedenkrát 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a suší se. Konečným čištěním chromatografií na sloupci při eluci směsí cyklohexanu a etylacetátu v poměru 95:15 vznikne 1,4 g bezbarvého oleje výsledné sloučeniny.

^1H NMR d (CDCl_3) 7.55 (d, 1H), 7.34 (m, 5H), 6.47 (dd, 1H), 6.42 (d, 1H), 5.73 (m, 1H), 5.19 (m, 4H), 4.82 (d, 1H), 4.17 (m, 1H), 2.65 (m, 2H).

Meziprodukt 4

benzylester (+/-) 2-(5-chlor-2-jod-fenylamino)-4-oxo-másečné kyseliny

V bezvodém dichlormetanu se rozpustí 1,43 g meziproduktu 3 a vzniklý roztok se zchladí na teplotu -78°C v lázni suchého ledu a acetonu. Asi během 10 minut probublávání ozónem vznikne cihlově červené zabarvení roztoku, a pak se přidá 0,92 g trifenylyfosfinu a chladicí lázeň se odstraní. Po zahřátí roztoku se roztok zahustí dosucha v rotačním odpařovači, a následně se čistí chromatografií na sloupci při eluci směsí cyklohexanu a etylacetátu v poměru 85:25 za vzniku 0,86 g bezbarvého oleje.

^1H NMR: d (CDCl_3) 9.77 (t, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.37 (m, 5H), 6.54 (d, 1H), 6.51 (dd, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.99 (d, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.07 (m, 2H).

IR: (CDCl_3) n_{max} (cm^{-1}) 1730.

27.03.98

- 30 -

Meziprodukt 5

benzylester kyseliny (+/-) (E)-7-chlor-4-fenylkarbamoylmetylen-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylové

Do roztoku 0,185 g meziproduktu 4 v 10 ml bezvodého acetnitrilu o teplotě -10°C se za stálého míchání přidá 0,241 g fenylkarbamoylmetyltrifenylfosfoniumbromidu a 0,08 ml DBU. Ihned se vytvoří bílá sraženina, která se po 1 hodině oddělí filtrací, promyje se malým množstvím studeného acetnitrilu a suší se ve vakuu za vzniku 0,156 g surového benzylesteru kyseliny (+/-) (E)-2-(5-chlor-2-jod-fenylamino)-5-fenylkarbamoyl-pent-4-enové kyseliny.

Tento produkt se po rozpuštění ve 20 ml bezvodého acetnitrilu deoxygenuje probubláváním bezvodým dusíkem. Do roztoku se přidá 0,032 g tetrakis(trifenylfosfin)paladia a 0,08 ml triethylaminu. Nádoba s reakční směsí se uzavře a 2 hodiny se zahřívá na teplotu 80°C . Hnědá reakční směs se zchladí, zředí se 100 ml etylacetátu a promyje se 50 ml nasyceného roztoku chloridu amonného. Po sušení nasyceným roztokem chloridu sodného a síranem sodným se surový produkt čistí chromatografií na sloupci při eluci směsí cyklohexanu a etylacetátu v poměru od 4:1 do 3:1 za vzniku 0,035 g bílé pevné látky výsledné sloučeniny.

^1H NMR: d (CDCl_3) 10.03 (bs, 1H), 7.64 (m, 4H), 7.38 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.22 (m, 5H), 7.03 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.96 (bd, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.61 (dd, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.05 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.15 (dd, 1H), 3.02 (m, 1H).

IR: (Nujol) n_{max} (cm^{-1}) 3385-3287, 1720-1645, 1599.

27.03.98

- 31 -

Meziprodukt 6

4,6-chlor-1-jod-2-nitrobenzen

Ve 20 ml 12N roztoku kyseliny sírové se rozpustí 5 g 2-nitro-4,6-dichloroanilinu a vytvořený roztok se zchladí na teplotu 0°C. Opatrně se nejprve přidá roztok 2,15 g dusitanu sodného v 5 ml kyseliny sírové, a pak 40 ml polyfosforečné kyseliny. Reakční směs se nechá zahřát na teplotu místnosti a 3 hodiny se míchá. Roztok se vlije do směsi drceného ledu a močoviny. Po ukončení vývoje plynu se na vzniklou směs působí vodným roztokem 5,6 g jodidu draselného a 2 hodiny se zahřívá na teplotu 70°C. Reakční směs se zředí 40 ml 10% roztoku hydroxidu sodného, třikrát se extrahuje 40 ml etylacetátu a třikrát se promyje 25 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Po sušení a zahuštění ve vakuu vznikne 7,5 g červeného oleje výsledné sloučeniny.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.67 (1H, d); 7.54 (1H, d).

I.R. (Nujol): 1454 cm^{-1} , 1350 cm^{-1} .

Meziprodukt 7

2-Jod-3,5-dichloranilin

Do roztoku 4 g meziproduktu 6 ve 35 ml 95% etanolu se přidá 35 ml kyseliny octové a 2,8 g železa. Reakční směs se 1 hodinu zahřívá na teplotu 100°C, zředí se nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a třikrát se extrahuje 20 ml etylacetátu. Organický podíl dvakrát promyje 20 ml nasyceného roztoku chloridu

sodného, suší se a odpařuje ve vakuu za vzniku 2,9 g hnědé pevné látky výsledné sloučeniny.

IR (Nujol): $\nu_{\max}$ (cm^{-1}) = 3491 (NH_2); 3103 (NH_2); 1614 ($\text{C} = \text{C}$).

Meziprodukt 8

benzylester kyseliny (+,-) 2-(3,5-dichlor-2-jod-fenylamino)pent-4-enové

Do roztoku 1,5 g meziproduktu 7 ve 20 ml bezvodého toluenu se přidá 1,070 g benzylglyoxalátu a 2,5 g síranu sodného. Reakční směs se přes noc zahřívá pod refluxem a po filtraci se vytvořený roztok zahustí ve vakuu za vzniku hnědého oleje, který se zpracuje 40 ml bezvodého dichlormetanu. Reakční směs se zchladí na teplotu -78°C a pomalu se injekční stříkačkou přidá 0,46 ml chloridu titaničitého. Po 5 minutách míchání se lázeň bezvodého ledu a acetonu odstraní a reakční roztok se během 30 minut nechá ohřát na teplotu místnosti. Před přidáním 1,94 ml tributylcínu se reakční směs znovu zchladí na teplotu -78°C . Reakce se po 1 hodině ukončí vlitím do 100 ml nasyceného roztoku chloridu amonného. Vodný podíl se dvakrát extrahuje 200 ml etylacetátu a sloučené organické podíly se promyjí dvakrát 70 ml 3N roztoku kyseliny chlorovodíkové a jedenkrát 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a suší se. Konečným čištěním chromatografií na sloupci při eluci směsí cyklohexanu a etylacetátu v poměru 95:5 vznikne 1,05 g žlutého oleje výsledné

sloučeniny.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.4 - 7.3 (3H, m); 6.87 (1H, d); 6.27 (1H, d); 5.72 (1H, m); 5.22 - 5.16 (2H, m); 5.19 (2H, s); 5.14 (1H, d); 4.16 (1H, t); 2.65 (2H, m).

I.R.: 3371 cm^{-1} ; 1744 cm^{-1} ; 1572 cm^{-1} .

Meziprodukt 9

benzylester (+/-) 2-(3,5-dichlor-2-jod-fenylamino)-4-oxomáselné kyseliny

Ve 40 ml bezvodého dichlormetanu se rozpustí 1,0 g meziproduktu 8 a vzniklý roztok se zchladí na teplotu -78°C v lázni suchého ledu a acetonu. Asi během 20 minut probublávání ozónem vznikne cihlově červené zabarvení roztoku, a pak se přidá 0,82 g trifenylylphosfinu a chladicí lázeň se odstraní. Po zahřátí roztoku se roztok zahustí dosucha, a následně se čistí chromatografií na sloupci při eluci směsí cyklohexanu a etylacetátu v poměru 80:20 za vzniku 0,745 g bezbarvého oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 9.77 (1H, s); 7.36 - 7.28 (5H, m); 6.91 (1H, d); 6.40 (1H, d); 5.34 (1H, d); 5.20 (2H, s); 4.50 (1H, dt); 3.09 (2H, d).

I.R. (Nujol): 3371 cm^{-1} ; 1738 cm^{-1} , 1732 cm^{-1} .

Meziprodukt 10

benzylester kyseliny (+/-) (E)-2-(3,5-dichlor-2-jod-fenylamino)-5-fenylkarbamoyl-pent-4-enové kyseliny

27.03.98

- 34 -

Ve 20 ml bezvodého acetonitrilu se uvede do suspenze 0,517 g fenylkarbamoylmetyltrifenylfosfonium bromidu a za stálého míchání se přidá 0,173 ml DBU. Reakční směs se zchladí na teplotu 0°C a přidá se 0,460 g mezipro-
duktu 9 rozpuštěného v 8 ml bezvodého acetonitrilu. Po 1 hodině se přidá 20 ml nasyceného roztoku chloridu amonného, a pak 30 ml etylacetátu. Organický podíl se oddělí, dvakrát se promyje 30 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, suší se a odpařuje ve vakuu. Surový produkt se čistí rychlou chromatografií při eluci směsí cyklohexanu a etylacetátu v poměru 80:20 za vzniku 0,250 g bílé pevné látky o teplotě tání 146-148°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.54 (2H, 5.06); 7.38-7.3 (7H, m); 7.13 (1H, t); 6.99 (1H, s); 6.90 (1H, d); 6.85 (1H, t); 6.32 (1H, d); 5.26 (1H, d); 4.28 (1H, d); 2.80 (2H, dt).

Meziprodukt 11

benzylester kyseliny (+/-) (E)-5,7-dichlor-4-fenylkarbamoylmetylen-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylové

Po rozpuštění 0,120 g meziproduktu 10 v 10 ml bezvodého acetonitrilu se roztok deoxygenuje probubláváním bezvodým dusíkem. Do roztoku se přidá 0,012 g tetrakis(trifenylfosfin)paladia a 0,056 ml triethylaminu. Nádoba s reakční směsí se uzavře a 2 hodiny se zahřívá na teplotu 80°C. Hnědá reakční směs se zchladí, zředí se 100 ml etylacetátu a promyje se 50 ml nasyceného

roztoku chloridu amonného. Po sušení nasyceným roztokem chloridu sodného a síranem sodným se surový produkt čistí chromatografií na sloupci při eluci směsí cyklohexanu a etylacetátu v poměru 7:3 za vzniku 0,080 g bledě žluté pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání 185-188°C.

^1H -NMR (DMSO): 9.42 (1H, s); 7.75 (2H, d); 7.35 - 7.25 (7H, m); 7.07 (1H, tt); 6.78 (1H, s); 6.77 (1H, s); 6.70 (1H, d); 6.44 (1H, m); 5.12 (1H, d); 4.98 (1H, d); 4.40 (1H, ddd); 4.25 (1H, d); 3.15 (1H, d).

I.R. (Nujol): 3281 cm^{-1} ; 1730 cm^{-1} ; 1661 cm^{-1} , 1626 cm^{-1} .

Meziprodukt 12

6-benzylester kyseliny (+/-) (E)-5-(3,5-dichlor-2-jod-fenylamino)-hex-2-endikarboxylové kyseliny

Po rozpuštění 0,2 g meziproduktu 14 v 5 ml kyseliny mravenčí se reakční směs 24 hodin míchá při teplotě místnosti, a pak se odpařuje dosucha za vzniku 0,180 g výsledné sloučeniny.

^1H NMR (DMSO): 12.3 (bs, 1H); 7.4-7.3 (m, 5H); 7.01 (d, 1H); 6.73 (dt, 1H); 6.66 (d, 1H); 5.87 (d, 1H); 5.37 (d, 1H); 5.18 (s, 2H); 4.73 (dt, 1H); 2.81 (t, 1H).

Meziprodukt 13

6-benzylester kyseliny (+/-) (E)-5-(3,5-dichlor-2-jod-fenylamino)-1-(4-acetylaminofenylkarbamoyl)hex-2-endikarboxylové kyseliny

Pod dusíkem se rozpustí 0,18 g meziproduktu 12 v 5 ml bezvodého tetrahydrofuranu a postupně se přidá 0,11 g trifenylyfosfinu a 0,092 g Aldrithiolu. Po 2 hodinách při teplotě místnosti se přidá při teplotě místnosti na trhu dostupný 4-acetamidoanilin a reakční směs se zahřeje k teplotě refluxu. Po 2 hodinách se objem roztoku zmenší, roztok se vlije do 20 ml etylacetátu a extrahuje se vodou. Surový roztok se odpařuje dosucha a čistí se chromatografií na sloupci při eluci směsí cyklohexanu a etylacetátu v poměru 20:80. Vznikne 150 mg výsledné sloučeniny o teplotě tání 200°C.

¹H NMR (DMSO): 9.94 (s, 1H); 9.86 (s, 1H); 7.53 (d, 2H); 7.47 (d, 2H); 7.35-7.3 (m, 5H); 7.24 (dt, 1H); 7.00 (d, 1H); 6.68 (d, 1H); 6.15 (d, 1H); 5.37 (d, 1H); 5.19 (s, 2H); 4.74 (m, 1H); 2.8 (m, 2H); 1.99 (s, 3H).

Meziprodukt 14

6-benzyl-1-terc.butylester kyseliny (+/-)(E)-2-(3,5-dichlor-2-jod-fenylamino)-hex-2-endikarboxylové kyseliny

Do roztoku 8,2 g meziproduktu 9 ve 200 ml bezvodého toluenu se přidá (terc.butoxykarbonylmetylen)tri-fenylyfosforan a reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě 100°C. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a surový produkt se čistí rychlou chromatografií při eluci směsí cyklohexanu a etylacetátu v poměru 95:5. Vznikne 6,00 g bílé pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání 95-96°C.

^1H -NMR (d_6 -aceton): 7.4-7.3 (m, 5H); 6.92 (d, 1H); 6.82 (dt, 1H); 6.67 (d, 1H), 5.88 (dt, 1H); 5.40 (d, 1H); 5.24 (s, 2H); 4.66 (dt, 1H); 3.0-2.8 (m, 2H); 1.5 (s, 9H).

Meziprodukt 15

benzylester kyseliny (+/-) (E)-5,7-dichlor-4-terc.-butoxykarbonylmetylen-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylové

Ve 150 ml bezvodého dimetylformamidu se rozpustí 6,5 g meziproduktu 14 a přidá se 0,65 g tetrakis(trifenylfosfin)paladia a 9,15 ml triethylaminu. Reakční směs se 1 hodinu zahřívá na teplotu 100°C pod dusíkem, a pak se zchladí na teplotu místnosti. Po zředění 250 ml etylacetátu se jedenkrát promyje 100 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a třikrát 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Organický podíl se oddělí, suší se, filtruje se a odpaří ve vakuu. Vznikne surový produkt, který se čistí rychlou chromatografií při eluci směsí etylacetátu a cyklohexanu v poměru 1:9 za vzniku 4 g bílé pevné látky výsledné sloučeniny.

^1H -NMR(DMSO): 7.44-7.3 (m, 5H); 6.77 (d, 1H); 6.70 (d, 1H); 6.47 (bs, 1H); 6.45 (s, 1H); 5.21 (d, 1H); 5.02 (d, 1H); 4.40 (td, 1H); 3.98 (dd, 1H); 3.11 (ddd, 1H); 1.5 (s, 9H).

Meziprodukt 16

benzylester kyseliny (+/-)(E)-5,7-dichlor-4-karboxy-metylen-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylové

Ve 40 ml kyseliny mravenčí se uvede do suspenze 0,96g meziproduktu 15 a reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, pevná látka se uvede do suspenze v eteru, a pak se zahustí dosucha sz vzniku 0,86 mg bílé pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání 210-212°C.

¹H-NMR (d₆-aceton): 11.2-10.6 (bs, 1H); 7.4-7.3 (m, 5H); 6.78 (d, 1H); 6.71 (d, 1H); 6.57 (s, 1H); 6.49 (bs, 1H); 5.18 (d, 1H), 5.03 (d, 1H); 4.41 (t, 1H); 4.05-4 (m, 1H); 3.14 (ddd, 1H).

I.R.(Nujol): 3373cm⁻¹; 1726cm⁻¹ ; 1688cm⁻¹ ; 1614cm⁻¹.

Meziprodukt 17

benzylester kyseliny (+/-)(E)-5,7-dichlor-4-[2-(pyridyl)thiokarbonylmetylen]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylové

Do roztoku 3,7 g meziproduktu 16 v 50 ml bezvodého tetrahydrofuranu se přidá 6,17 g trifenylofosfinu a 5,2 g 2,2'-dithiopyridinu. Reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti pod dusíkem. Reakční směs se zředí 200 ml etylacetátu, promyje se jedenkrát 50 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové, jedenkrát 50 ml 2M roztoku hydroxidu sodného a dvakrát 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Organický podíl

se oddělí, suší, filtruje a odpařuje se ve vakuu. Surový produkt se čistí rychlou chromatografií při

27.03.98

eluci směsí etylacetátu a cyklohexanu v poměru 3:7 za vzniku 3,5 g žluté pěny výsledné sloučeniny.

^1H -NMR(DMSO): 8.59 (m, 1H); 7.78 (dt, 1H); 7.62 (m, 2H); 7.45-7.27 (m, 5H); 6.84-6.76 (s, 3H); 5.15 (d, 1H); 4.97 (d, 1H); 4.40 (m, 1H); 3.92 (dd, 1H); 2.80 (m, 1H).

Meziprodukt 18

benzylester kyseliny (+/-)(E)-4-(4-acetylamino-fenylkarbamoylmetylen)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylové

V 11 ml bezvodého acetonitrilu se pod dusíkem rozpustí 0,14 g meziproduktu 13 a postupně se přidá 0,012 g tetrakisfenylfosfin paladia a 0,06 ml triethylaminu. Suspenze se míchá a zahřívá pod refluxem. Po ukončení reakce se reakční směs zchladí za vzniku bílé sraženiny a po filtraci vznikne 30 mg výsledné sloučeniny o teplotě tání 275°C .

^1H NMR (DMSO): 10.12 (s, 1H); 9.86 (s, 1H); 7.56 (d, 2H); 7.47 (d, 2H); 7.3-7.2 (m, 5H); 6.71 (d, 1H); 6.69 (d, 1H); 6.68 (bm, 1H); 5.05 (d, 1H); 4.85 (d, 1H); 4.35 (m, 1H); 4.25 (dd, 1H); 2.0(s, 3H).

Meziprodukt 19

27.03.98

benzylester kyseliny (+/-)(E)-4-(3-acetylamino-fenylkarbamoylmetylen)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylové

V 7 ml bezvodého tetrahydrofuranu se rozpustí 0,080 g meziprojektu 16 a roztok se zchladí na teplotu -20°C. Při stejné teplotě se přidá 0,053 g chloridu fosforečného, reakční směs se zahřeje na teplotu 0°C a 1 hodinu se míchá v atmosféře dusíku. Přidá se 0,025 ml pyridinu a 0,035 g 3-acetylaminoanilinu a reakční směs se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí 50 ml etylacetátu, promyje se 50 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové a 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Organický podíl se oddělí, suší, filtruje a odpařuje ve vakuu za vzniku surového produktu, který se čistí rychlou chromatografií při eluci směsí etylacetátu a cyklohexanu v poměru 6:4. Vznikne 0,045 g žlutého oleje výsledné sloučeniny.

¹H NMR (DMSO): 10.19 (s, 1H); 9.93 (s, 1H); 7.99 (s, 1H); 7.24 (m, 5H); 7.38-7.16 (m, 4H); 6.73 (bs, 1H); 6.72 (d, 1H); 6.70 (d, 1H); 5.07-4.8 (d, 2H); 4.35 (m, 1H); 4.22 (m, 1H); 2.02 (s, 3H).

IR (Nujol): 3304, 1732, 1668, 1600.

Meziprodukt 20

benzylester kyseliny (+/-)(E)-5,7-dichlor-4-[3-(chlor)-fenylkarbamoylmetylen]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylové

Po rozpuštění 0,11 g meziprojektu 16 v 10 ml tetrahydrofuranu se vzniklý roztok zchladí na teplotu

27.03.98

-20°C a přidá se 0,10 g chloridu fosforečného. Reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě 0°C, teplota se sníží na teplotu -20°C a přidá se 0,045 ml pyridinu a 0,037 ml 3-chloranilinu. Reakční směs se 14 hodin míchá při teplotě místnosti, zředí se 100 ml etylacetátu a dvakrát se promyje 50 ml chloridu amonného, jedenkrát 50 ml 0,1N roztoku kyseliny chlorovodíkové a jedenkrát 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Organický podíl se suší a odpařuje ve vakuu za vzniku surového produktu, který se čistí rychlou chromatografií při eluci směsí cyklohexanu a etylacetátu v poměru od 9:1 do 8:2. Vznikne 0,05 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny.

¹H-NMR (DMSO): 10.36 (bs, 1H); 7.94 (bs, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.33 (d, 1H); 7.28 (bd, 1H); 7.10 (dt, 1H); 7.24 (m, 5H); 6.72 (m, 3H); 5.03 (d, 1H); 4.85 (d, 1H); 4.38 (m, 1H); 4.26 (dd, 1H); 2.78 (dd, 1H).
I. R. (Nujol): 3340cm⁻¹; 1732cm⁻¹; 1659cm⁻¹.

Meziprodukt 21

benzylester kyseliny (+/-) (E)-4-(4-aminofenyl-karbamoylmetylen)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylové

Do suspenze 0,175 g meziproduktu 23 v 5 ml bezvodého dichlormetanu se přidá 0,10 ml kyseliny trifluoroctové při teplotě místnosti a reakční roztok se 4

hodiny míchá. Po odpařování roztoku dosucha vznikne surový produkt, který se rozpustí v etylacetátu a promyje se nasyceným roztokem uhličitanu sodného.

Organický podíl se odpařuje dosucha za vzniku surového produktu, který se rozetře s pentanem za vzniku 0,116 g výsledné sloučeniny o teplotě tání 80°C.

^1H NMR (DMSO): 9.79 (s, 1H); 7.31 (d, 2H); 7.3-7.2 (m, 5H); 7.19 (d, 1H); 6.70 (d, 1H); 6.69 (d, 1H); 6.64 (m, 1H); 6.48 (d, 2H); 5.05 (d, 1H); 4.85 (d, 1H); 4.33 (m, 1H); 4.24 (dd, 1H); 2.80 (s, 1H).

Meziprodukt 22

4,6-dibrom-1-jod-2-nitrobenzen

Ve 14 ml 12N roztoku kyseliny sírové se rozpustí 2 g 2-nitro-4,6-dibromoanilinu. Po zchlazení na teplotu 0°C se přidá opatrně roztok 0,6 g dusitanu sodného v 5 ml kyseliny sírové, a následně se přidá 10 ml kyseliny polyfosforečné. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a 3 hodiny se míchá. Roztok se vlije na drcený led a přidává se močovina do ukončení vývoje plynu. Na výslednou směs se působí 1,6 g vodného roztoku jodidu draselného a reakční směs se 2 hodiny míchá na teplotu 70°C. Směs se zředí 20 ml 10% roztoku hydroxidu sodného, třikrát se extrahuje 20 ml etylacetátu, třikrát se promyje 15 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, suší se a zahustí se ve vakuu. Vznikne 2,6 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání 68-70°C.

^1H -NMR (CDCl_3): 7.98 (1H, d); 7.60 (1H, d).

I.R. (Nujol): 1529 cm^{-1} , 1377 cm^{-1} .

27.03.98

Meziprodukt 23

benzylester kyseliny (+/-)(E)-4-(4-terc.butoxy-karbonylamino-fenylkarbamoyl-metylen)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylové

Po rozpuštění 0,157 g meziproduktu 16 v 8 ml bezvodého tetrahydrofuranu se vzniklý roztok zchladí na teplotu -20°C a přidá se 0,104 g chloridu fosforečného. Reakční roztok se 1 hodinu míchá, přidá se 0,05 ml pyridinu, a pak se najednou přidá 0,104 g 4-t-butoxykarbonylaminoanilinu. Vznikne oranžový roztok, který se ohřeje na teplotu místnosti. Po 3 hodinách se roztok okyselí na pH 3, extrahuje se etylacetátem a odpařuje se dosucha za vzniku surové pevné látky, která se roztře ve směsi pentanu a dietyleru za vzniku 0,181 g výsledné sloučeniny.

^1H NMR (DMSO): 9.35 (bs, 1H); 8.23 (bs, 1H); 7.66 (m, 2H); 7.48 (m, 2H); 7.35-7.28 (m, 5H); 6.76 (m, 2H); 6.68 (d, 1H); 6.42 (bs, 1H); 5.13 (d, 1H); 4.97 (d, 1H); 4.39 (t, 1H); 4.23 (dd, 1H); 3.18 (dd, 1H); 1.48 (s, 9H).

Meziprodukt 24

benzylester kyseliny (+/-)(E)-5,7-dichlor-4-[4-(terc.butoxykarbonylamino-metyl)-fenylkarbamoyl-metylen]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylové

Po rozpuštění 0,57 g meziproduktu 16 v 15 ml tetrahydrofuranu se vzniklý roztok zchladí na teplotu -20°C a přidá se 0,38 g chloridu fosforečného.

27.03.98

Reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě 0°C, teplota se sníží na teplotu -20°C a přidá se 0,176 ml pyridinu a 0,39 g N-t-butoxykarbonyl-4-aminobenzyl-aminu. Reakční směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti, zředí se 100 ml etylacetátu a dvakrát se promyje 50 ml chloridu amonného, jedenkrát 50 ml 0,1N roztoku kyseliny chlorovodíkové a jedenkrát 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Organický podíl se suší a odpařuje ve vakuu za vzniku surového produktu, který se čistí rychlou chromatografií při eluci směsí cyklohexanu a etylacetátu v poměru od 8:2 do 7:3. Vznikne 0,72 g bílé pevné látky výsledné sloučeniny.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -aceton): 9.42 (bs, 1H); 7.69 (d, 2H); 7.33 (dd, 2H); 7.3-7.27 (m, 3H); 7.26 (d, 2H); 6.78 (d, 1H); 6.77 (s, 1H); 6.69 (d, 1H); 6.44 (d, 1H); 6.42 (t, 1H); 5.12 (d, 1H); 4.97 (d, 1H); 4.40 (td, 1H); 4.25 (dd, 1H); 4.23 (d, 1H); 3.13 (ddd, 1H); 1.42 (s, 9H).

I. R. (Nujol): 3368 cm^{-1} ; 3304 cm^{-1} ; 1717 cm^{-1} .

Meziprodukt 25

benzylester kyseliny (+/-)(E)-5,7-dichlor-4-[4-(2-terc.butoxykarbonylaminoethyl)fenylkarbamoyl-metylen]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylové

Ve 20 ml bezvodého tetrahydrofuranu a 20 ml toluenu se rozpustí 0,3 g meziproduktu 17. Do roztoku se přidá 0,175 g 4-(2-terc.butylaminoethyl)anilinu a

27.03.98

reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě 110°C. Reakční směs se zředí 50 ml etylacetátu, promyje se 50 ml 0,1N roztoku kyseliny chlorovodíkové a 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Organický podíl se oddělí, suší, filtruje a odpařuje ve vakuu za vzniku surového produktu, který se čistí rychlou chromatografií při eluci směsí etylacetátu a cyklohexanu v poměru 3:7 za vzniku 0,360 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny.

¹H NMR (DMSO): 10.12 (s, 1H); 7.55 (d, 2H); 7.24 (m, 5H); 7.10 (d, 2H); 6.85 (t, 1H); 6.70 (m, 3H); 5.04-4.84 (d, d, 2H); 4.35 (m, 1H); 4.25 (m, 1H); 3.10 (m, 2H); 2.79 (m, 1H); 2.62 (t, 2H); 1.34 (s, 9H).

IR (Nujol): 3368, 3298, 1700, 1686.

Meziprodukt 26

benzylester kyseliny (+/-)(E)-5,7-dichlor-4-[4-(ureidometyl)fenylkarbamoylmetylen]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylové

Ve 20 ml bezvodého dichlormetanu se uvede do suspenze 0,36 g meziproduktu 24, přidá se 7,5 ml kyseliny trifluoroctové a reakční směs se při teplotě místnosti 1 hodinu míchá. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za vzniku pevné látky, která se uvede do suspenze s eterem a odpařuje se dosucha. Vzniklý

zbytek jako pevná látka se rozpustí v 50 ml bezvodého tetrahydrofuranu, přidá se 0,14 ml bezvodého trietyl-

aminu a reakční směs se 1,5 hodiny míchá při teplotě místnosti. Po zchlazení na teplotu 0°C se po kapkách přidá 0,164 ml trimetylsilylisokyanátu a reakce se ukončí po 1 hodině vlitím do 50 ml nasyceného roztoku chloridu amonného. Vodný podíl se extrahuje 100 ml etylacetátu, promyje se 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a odpařuje se ve vakuu. Surový produkt se čistí rychlou chromatografií při eluci etylacetátem až směsí etylacetátu a metanolu v poměru 95:5. Vznikne 0,14 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny.

¹H-NMR (DMSO): 10.15 (s, 1H); 7.58(d, 2H); 7.25 (bm, 5H); 7.24 (m, 1H); 7.17(d, 2H); 6.71 (m, 3H); 6.33 (bt, 3H); 5.48 (bs, 2H); 5.06 (d, 1H); 4.85(d, 1H); 4.36 (mt, 1H); 4.25 (dd, 1H); 4.11 (m, 2H); 2.81 (ddd, 1H).

Meziprodukt 27

benzylester kyseliny (+/-) (E)-5,7-dichlor-4-[4-(formylaminometyl)fenylkarbamoylmetylen]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylové

V 10 ml kyseliny mravenčí se rozpustí 0,18 g meziproduktu 24 a reakční směs se 15 minut míchá při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za vzniku pevné látky, která se uvede do suspenze s eterem a odpařuje se dosucha. Pevná látka se rozpustí v 10 ml bezvodého tetrahydrofuranu, a pak se přidá

27.03.98

0,09 ml bezvodého triethylaminu. Reakční směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti, zchladí se na teplotu 0°C a po kapkách se přidá 0,025 ml metan-sulfonylchloridu. Reakce se ukončí po 30 minutách vlitím do 50 ml nasyceného roztoku chloridu amonného. Vodný podíl se extrahuje 100 ml etylacetátu, promyje se 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, suší se a odpařuje ve vakuu. Surový produkt se čistí rychlou chromatografií při eluci etylacetátem a směsí etylacetátu a metanolu v poměru 1:1. Vznikne 0,050 g výsledné sloučeniny jako vedlejšího produktu.

¹H-NMR (DMSO): 10.2 (bs, 1H); 8.44 (t, 1H); 8.10 (d, 1H); 7.60 (d, 2H); 7.26 - 7.20 (m, 6H); 7.18 (d, 2H); 6.72-6.68 (m, 3H); 5.04 (d, 1H); 5.40 (d, 1H); 4.35 (m, 1H); 4.25 (m, 1H); 4.23 (d, 2H); 2.80 (dd, 1H).

Meziprodukt 28

benzylester kyseliny (+/-)(E)-5,7-dichlor-4-[4-(acetylaminometyl)fenylkarbamoylmetylen]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylové

V 10 ml bezvodého dichlormetanu se rozpustí 0,08 g meziproduktu 24, přidá se 1 ml kyseliny trifluor-octové a reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za vzniku pevné látky, která se uvede do suspenze v eteru a odpařuje se dosucha. Pevná látka se rozpustí v 15 ml bezvodého tetrahydrofuranu, a pak se přidá 0,04 ml bezvodého triethylaminu. Reakční směs se 1

27.03.98

hodinu míchá při teplotě místnosti, zchladí se na teplotu 0°C a po kapkách se přidá 0,01 ml acetylchloridu. Reakce se ukončí po 40 minutách vlitím do 50 ml nasyceného roztoku chloridu amonného. Vodný podíl se extrahuje 100 ml etylacetátu, promyje se 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, suší se a odpařuje ve vakuu. Surový produkt se čistí rychlou chromatografií při eluci směsí etylacetátu a cyklohexanu v poměru 9:1. Pevná látka se uvede do suspenze v etylacetátu, přidá se petroleter a pevná látka se filtruje. Vznikne 0,045 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny.

¹H-NMR (d₆-aceton): 9.41 (bs, 1H); 7.68 (d, 2H); 7.5-7.25 a 7.24 (m, 6H); 6.77 (d, 1H); 6.76 (bs, 1H); 6.69 (d, 1H); 6.44 (bs, 1H); 5.12 a 4.96 (d, 2H); 4.39 (m, 1H); 4.32b(d, 2H); 4.25 (dd, 1H); 3.14 (ddd, 1H).

Meziprodukt 29

benzylester kyseliny (+/-)(E)-5,7-dichlor-4-[4-(isobutyrylaminometyl)fenylkarbamoylmetylen]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylové

Ve 20 ml bezvodého dichlormetanu se rozpustí 0,15 g meziproduktu 23, přidají se 2 ml kyseliny trifluoroctové a reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za vzniku pevné látky, která se uvede do suspenze v eteru a odpařuje se dosucha. Pevná látka se rozpustí v 20 ml bezvodého tetrahydrofuranu, a pak se přidá

27.03.98

0,08 ml bezvodého triethylaminu. Reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, zchladí se na teplotu 0°C a po kapkách se přidá 0,03 ml isobutyrylchloridu. Reakce se ukončí po 40 minutách vlitím do 50 ml nasyceného roztoku chloridu amonného. Vodný podíl se extrahuje 100 ml etylacetátu, promyje se 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, suší se a odpařuje ve vakuu. Surový produkt se čistí rychlou chromatografií při eluci směsí etylacetátu a cyklohexanu v poměru 2:3. Vznikne 0,040 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 10.11 (bs, 1H); 9.74 (bs, 1H); 7.56 (d, 2H); 7.52 (d, 2H); 7.26 (m, 5H); 7.22 (d, 1H); 6.70 (m, 3H); 5.04 (d, 1H); 4.86 (d, 1H); 4.36 (m, 1H); 4.25 (m, 1H); 2.83 (m, 1H); 2.51 (m, 1H); 1.07 (d, 6H).

I. R. (Nujol): 3387cm^{-1} ; 3292cm^{-1} ; 1715cm^{-1} ;
 1661 cm^{-1} ; 1658 cm^{-1} .

Meziprodukt 30

benzylester kyseliny (+/-)(E)-5,7-dichlor-4-[4-(isobutyrylaminometyl)fenylkarbamoylmetylen]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylové

Ve 20 ml bezvodého dichlormetanu se uvede do suspenze 0,36 g meziproduktu 24, přidá se 7,5 ml kyseliny trifluoroctové a reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za vzniku pevné látky, která se uvede do suspenze v eteru a odpařuje se dosucha. Pevná látka se rozpustí

27.03.98

v 50 ml bezvodého tetrahydrofuranu, a pak se přidá 0,23 ml bezvodého triethylaminu. Reakční směs se 1,5 hodiny míchá při teplotě místnosti, zchladí se na teplotu 0°C a po kapkách se přidá 0,09 ml isobutyrylchloridu. Reakce se ukončí po 1 hodině vlitím do 50 ml nasyceného roztoku chloridu amonného. Vodný podíl se extrahuje 100 ml etylacetátu, promyje se 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a odpařuje se ve vakuu. Surový produkt se čistí rychlou chromatografií při eluci směsí cyklohexanu a etylacetátu v poměru od 6:4 do 1:1. Po rozetření s petroleterem vznikne 0,14 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny. ¹H-NMR (d₆-aceton): 9.42 (bs, 1H); 7.68 (d, 2H); 7.35 (bm, 1H); 7.34 (dd, 2H); 7.28 (m, 3H); 7.23 (d, 2H); 6.77 (d, 1H); 6.76 (bs, 1H); 6.69 (d, 1H); 6.44 (d, 1H); 5.12 (d, 1H); 4.96 (d, 1H); 4.40 (td, 1H); 4.34 (d, 2H); 4.25 (dd, 1H); 4.23 (d, 1H); 3.13 (ddd, 1H); 1.42 (s, 9H).

I. R. (Nujol): 3368-3290 cm⁻¹; 1724 cm⁻¹; 1647 cm⁻¹; 1591 cm⁻¹.

Meziprodukt 31

benzylester kyseliny (+/-) (E)-5,7-dichlor-4-(4-morfolin-4-ylmetylfenylkarbamoylmetylen)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylové

Do míchaného roztoku 0,15 g meziproduktu 17 v 10 ml bezvodého tetrahydrofuranu se přidá 0,09 g 4-morfolin-4-ylmetylfenylaminu a reakční směs se 4 hodiny zahřívá pod refluxem. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek

37.03.98

se rozpustí v 10 ml toluenu. Reakční roztok se zahřívá pod refluxem 1 hodinu, a pak se zchladí na teplotu 24°C za vzniku sraženiny, která se oddělí filtrací. Vznikne 0,11 g čisté výsledné sloučeniny. TLC (etylacetát) $R_f = 0,42$.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 10.17 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.21 (m, 8H), 6.72-6.70 (m, 3H), 5.03 (d, 1H), 4.83 (d, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.25 (dd, 1H), 3.54 (t, 4H), 3.38 (s, 2H), 2.8 (dd, 1H), 2.30 (m, 4H).

Meziprodukt 32

benzylester kyseliny (+/-)(E)-4-(4-metoxykarbonyl-metylfenylkarbamoylmetylen)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylové

Do roztoku 0,121 g meziproduktu 17 v 10 ml bezvodého toluenu se přidá 0,052 g metyl 4-(aminofenyl)acetátu a reakční směs se 1 hodinu refluxuje. Směs se zchladí a vytvořená sraženina se oddělí filtrací a promyje se dietyleterem. Vznikne 0,099 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO): 10.2 (s, 1H); 7.59 (d, 2H); 7.26-7.2 (m, 6H); 7.18 (d, 2H); 6.72-6.70 (m, 3H); 5.04 (d, 1H); 4.84 (d, 1H); 4.36 (m, 1H); 4.25 (dd, 1H); 3.61 (s, 2H); 3.59 (s, 3H); 2.79 (dd, 1H).

IR (Nujol): 3358, 3308, 1722, 1649.

27.03.98

Meziprodukt 33

benzylester kyseliny (+/-)(E)-5,7-dichlor-4-(4-
-karbamoylmetylfenylkarbamoylmetylen)-1,2,3,4-
-tetrahydrochinolin-2-karboxylové

Ve 30 ml bezvodého dimetylformamidu se rozpustí 0,2 g meziproduktu 17. Do roztoku se přidá 0,073 g 4-karbamoylmetylanilinu a reakční směs se 2 hodiny míchá a zahřívá na teplotu 100°C. Reakční směs se zředí 50 ml etylacetátu, promyje se 50 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Organický podíl se oddělí, suší se, filtruje a odpařuje ve vakuu za vzniku surového produktu, který se rozetře s 5 ml etylacetátu a 20 ml petroleteru. Vznikne 0,150 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny.

¹H NMR (DMSO): 10.2 (bs, 1H); 7.56 (d, 2H); 7.40 (bs, 1H); 7.26-7.20 (m, 6H); 7.17 (d, 2H); 6.84 (bs, 1H); 6.72-6.70 (m, 3H); 5.04 (d, 1H); 4.84 (d, 1H); 4.35 (m, 1H); 4.25 (dd, 1H); 2.79 (dd, 1H).

IR (Nujol): 3366, 3287, 1715, 1653.

Meziprodukt 34

benzylester kyseliny (+/-)(E)-5,7-dichlor-4-[4-(2-
-isobutyrylaminoethyl)fenylkarbamoylmetylen)-1,2,3,4-
-tetrahydrochinolin-2-karboxylové

V 15 ml bezvodého tetrahydrofuranu a 15 ml bezvodého toluenu se rozpustí 0,2 g meziproduktu 17. Do roztoku se přidá 0,127 g 4-(2-terc.butoxykarbonylamino-

27.03.98

etyl)anilinu a reakční směs se 2 hodiny zahřívá na teplotu 110°C. Reakční směs se zředí 50 ml etylacetátu, promyje se 50 ml 0,1 N roztoku kyseliny chlorovodíkové a 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Organický podíl se oddělí, suší se, filtruje a odpařuje ve vakuu za vzniku 0,4 g žlutého oleje, který se rozpustí v 10 ml bezvodého dichlormetanu. Do roztoku se přidá 1 ml kyseliny trifluoroctové a reakční směs se v atmosféře dusíku míchá při teplotě místnosti 2 hodiny. Po odpařování ve vakuu vznikne tmavě žlutý olej, který se rozpustí v 10 ml bezvodého tetrahydrofuranu a přidá se 0,073 ml triethylaminu. Reakční roztok se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, přidá se 0,052 ml isobutyrylchloridu a reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti. Po zředění reakční směsi 50 ml etylacetátu, se směs promyje 50 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Organický podíl se oddělí, suší, filtruje a odpařuje ve vakuu za vzniku 0,120 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání 180-182°C.

¹H NMR (DMSO): 10.12 (s, 1H); 7.74 (t, 1H); 7.56 (d, 2H); 7.24 (m, 5H); 7.11 (d+s, 3H); 6.70 (m, 3H); 5.05 (d, 1H); 4.85 (d, 1H); 4.36 (m, 1H); 4.25 (dd, 1H), 3.21 (m, 2H); 2.80 (dd, 1H); 2.63 (m, 2H); 2.28 (m, 1H); 0.94 (d, 6H).

Meziprodukt 35

benzylester kyseliny (+/-) (E)-5,7-dichlor-4-[4-(2-acetylaminoethyl)fenylkarbamoylmetylen]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylové

V 10 ml bezvodého dichlormetanu se rozpustí 0,180 g meziproduktu 25 a do roztoku se přidají 2 ml kyseliny trifluorectové. Reakční směs se 2 hodiny míchá v atmosféře dusíku při teplotě místnosti, a pak se odpařuje ve vakuu za vzniku tmavě žlutého oleje, který se rozpustí v 10 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Do roztoku se přidá 0,088 ml triethylaminu a roztok se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Po přidání 0,025 ml acetylchloridu se vytvořená reakční směs 3 hodiny míchá při teplotě místnosti. Směs se zředí 50 ml etylacetátu, promyje se 50 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Organický podíl se oddělí, suší, filtruje a odpařuje ve vakuu za vzniku 0,110 g bílé pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání 235-238°C.

^1H NMR (DMSO): 10.129 (s, 1H); 7.88 (t, 1H); 7.56 (d, 2H); 7.24 (m, 5H); 6.71 (d, 1H); 6.70 (d, 1H); 6.70 (bs, 1H); 6.12 (d, 2H); 5.05 (d, 1H); 4.85 (d, 1H); 4.35 (m, 1H); 4.24 (m, 1H), 3.21 (m, 2H); 2.83 (m, 1H); 2.63 (m, 2H); 1.76 (s, 3H).

IR (Nujol): 3288, 1747, 1724, 1624-1600.

27.03.98

Meziprodukt 36

N-(4-t-butoxykarbonylamino-fenyl)-3-metyl-butynamid

Do míchaného roztoku 0,2 g N-t-butoxykarbonyl-1,4-fenylendiaminu ve 20 ml bezvodého tetrahydrofuranu se přidá 0,15 ml pyridinu a 0,13 g 3-metylbutyrylchloridu. Reakční směs se 1 hodinu míchá, zředí se 50 ml etylacetátu, promyje se 30 ml 3N roztoku kyseliny chlorovodíkové a 30 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a suší se. Po zahuštění ve vakuu vznikne 0,27 g výsledné sloučeniny.

TLC (cyklohexan/ethylacetát = 1/1), R_f = 0,71.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.43 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.05 (bs, 1H), 6.43 (bs, 1H), 2.25 - 2.18 (m, 3H), 1.51 (s, 9H), 1.01 (d, 6H).

Meziprodukt 37

N-(4-aminofenyl)-3-metyl-butynamid

Roztok 0,27 g meziproduktu 36 ve směsi 5 ml dichlorometanu a 5 ml kyseliny trifluoroctové se 45 minut míchá. Rozpouštědlo se odstraní odpařováním, surový produkt se zředí 50 ml etylacetátu a promyje se 30 ml 5% roztoku hydroxidu sodného a 30 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Po sušení a zahuštění ve vakuu vznikne surový produkt, který se po absorpci na sloupec silikagelu čistí chromatografií při eluci etylacetátem. Vznikne 0,177 g výsledné sloučeniny.

TLC (ethylacetát) R_f = 0,52.

27.03.98

- 56 -

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 9.37 (s, 1H), 7.18 (d, 2H), 6.45 (d, 2H), 4.80 (s, 2H), 2.1 - 1.95 (m, 3H), 0.89 (d, 6H).

Meziprodukt 38

benzylester kyseliny (+/-) (E)-5,7-dichlor-4-[4-(3-metylbutyrylamino)fenylkarbamoylmetylen]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylové

Do míchaného roztoku 0,05 g meziproduktu 17 v 6 ml bezvodého toluenu se přidá 0,043 g meziproduktu 37 a reakční směs se 1 hodinu zahřívá pod refluxem. Po zchlazení na teplotu 24°C se vytvoří sraženina, která se oddělí filtrací za vzniku 0,05 g čisté výsledné sloučeniny.

TLC (etylacetát/cyklohexan = 1/1) R_f = 0,62.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 10.12 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.25 (m, 6H), 6.71 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.06 (d, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.25 (dd, 1H), 2.82 (dd, 1H), 2.14 (d, 2H), 2.05 (m, 1H), 0.91 (d, 6H).

Meziprodukt 39

2-jod-3,5-dibromanilin

Ve 12 ml 95% roztoku etanolu se rozpustí 1,5 g meziproduktu 22 a přidá se 12 ml ledové kyseliny octové a 0,823 g železa. Reakční směs se 1 hodinu zahřívá na teplotu 100°C, a pak se zředí nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a třikrát se extrahuje 10

27.03.98

ml etylacetátu. Organický podíl se dvakrát promyje 10 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, suší se a odpařuje se ve vakuu za vzniku 1,15 g hnědého oleje. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.20 (1H, d); 6.80 (1H, d); 4.40 (2H, bs).

I.R. (Nujol): 1609 cm^{-1} , 1580 cm^{-1} , 1592 cm^{-1} .

Meziprodukt 40

benzylester (+/-)2-(3,5-dibrom-2-jod-fenylamino)-pent-4-enové kyseliny

Do roztoku 1,1 g meziproduktu 39, 2-jod-3,5-dibrom-anilinu, ve 20 ml bezvodého toluenu se přidá 0,530 g benzylglyoxalátu a 1 g síranu sodného. Reakční směs se přes noc refluxuje. Po filtraci se vzniklý roztok zahustí ve vakuu za vzniku hnědého oleje, který se zpracuje 20 ml bezvodého dichlormetanu. Reakční směs se zchladí na teplotu -78°C a pomalu se injekční stříkačkou přidá 0,318 ml chloridu titaničitého. Po 5 minutách míchání se lázeň suchého ledu a acetonu odstraní a reakční roztok se během 30 minut nechá ohřát na teplotu místnosti. Před přidáním 0,98 ml tributylcínu se reakční směs znovu zchladí na teplotu -78°C . Reakce se po 1 hodině ukončí vlitím do 80 ml nasyceného roztoku chloridu amonného. Vodný podíl se dvakrát extrahuje 100 ml etylacetátu a sloučené organické podíly se promyjí dvakrát 30 ml 3N roztoku kyseliny chlorovodíkové a jedenkrát 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a suší se. Konečným čištěním chromatografií na sloupci při eluci směsí cyklohexanu

27.03.98

a etylacetátu v poměru 8:2 vznikne 0,6 g žlutého oleje výsledné sloučeniny.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.4 - 7.3 (3H, m); 6.87 (1H, d); 6.27 (1H, d); 5.72 (1H, m); 5.22 - 5.16 (2H, m); 5.19 (2H, s); 5.14 (1H, d); 4.16 (1H, t); 2.65 (2H, m).

I.R.: 3371 cm^{-1} ; 1744 cm^{-1} ; 1572 cm^{-1} .

Meziprodukt 41

benzylester (+/-) 2-(3,5-dibrom-2-jod-fenylamino)-
-4-oxomáselné kyseliny

Ve 20 ml bezvodého dichlormetanu se rozpustí 0,45 g meziproduktu 40 a vzniklý roztok se zchladí na teplotu -78°C v lázni suchého ledu a acetonu. Asi během 20 minut probublávání ozónem vznikne cihlově červené zabarvení roztoku, a pak se přidá 0,4 g trifenylofosfinu a chladicí lázeň se odstraní. Po zahřátí roztoku se roztok zahustí dosucha v rotačním odpařovači, a následně se čistí chromatografií na sloupci při eluci směsí cyklohexanu a etylacetátu v poměru 80:20 za vzniku 0,22 g bezbarvého oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 9.64 (1H, t); 7.26 - 7.36 (5H, m); 7.21 (1H, d); 6.87 (1H, d); 5.63 (1H, d); 5.13 (2H, s); 4.91 (1H, dt); 3.17 (1H, ddd); 3.09 (1H, ddd).

I.R. (Nujol): 3371 cm^{-1} ; 1738 cm^{-1} , 1732 cm^{-1} .

27.03.98

Meziprodukt 42

benzylester (+/-) 2-(3,5-dibrom-2-jod-fenylamino)-5-fenylkarbamoyl-pent-4-enové kyseliny

V 15 ml bezvodého acetonitrilu se uvede do suspenze 0,2 g fenylkarbamoylmetylentrifenylfosfonium bromidu a za stálého míchání se přidá 0,066 ml DBU. Reakční směs se zchladí na teplotu 0°C a přidá se 0,210 g meziproduktu 41 rozpuštěného v 8 ml bezvodého acetonitrilu. Po 1 hodině se přidá 10 ml nasyceného roztoku chloridu amonného, a pak 30 ml etylacetátu. Organický podíl se oddělí, dvakrát se promyje 10 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, suší se a odpařuje ve vakuu. Surový produkt se čistí rychlou chromatografií při eluci směsí cyklohexanu a etylacetátu v poměru 70:30 za vzniku 0,150 g bílé pevné látky (čistý E isomer) o teplotě tání 168-170°C.

¹H-NMR (CDCl₃): 7.54 (2H, bd); 7.4 - 7.3 (7H, m); 7.13 (1H, t); 7.00 (1H, s); 6.90 (1H, s); 6.85 (1H, dt); 6.49 (1H, d); 5.26 (1H, d); 4.28 (1H, d); 2.77 - 2.83 (2H, m).

Meziprodukt 43

benzylester (+/-)-5,7-dibrom-4-fenylkarbamoylmetylen-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylové kyseliny

Po rozpuštění 0,130 g meziproduktu 42 v 10 ml bezvodého acetonitrilu se roztok deoxygenuje probubláváním bezvodým dusíkem. Do roztoku se přidá 0,011 g

27.03.98

$\text{Pd(PPh}_3)_4$ - tetra- kis(trifenylfosfin)paladia a 0,053 ml triethylaminu. Nádoba s reakční směsí se uzavře a 4 hodiny se zahřívá na teplotu 80°C. Hnědá reakční směs se zchladí, zředí se 100 ml etylacetátu a promyje se 50 ml nasyceného roztoku chloridu amonného. Po sušení nasyceným roztokem chloridu sodného a síranem sodným se surový produkt čistí chromatografií na sloupci při eluci směsí cyklohexanu a etylacetátu v poměru 75:25 za vzniku 0,048 g bledě žluté pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání 184-186°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 9.45 (1H, s); 7.77 (2H, m); 7.35 - 7.28 (7H, m); 7.07 (1H, m); 7.02 (1H, d); 6.96 (1H, d); 5.12 (1H, d); 4.96 (1H, d); 4.40 (1H, m); 4.22 (1H, dd); 3.17 (1H, ddd).

Příklad 1

(+/-) (E)-7-chlor-4-fenylkarbamoylmetylen-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová kyselina

Do míchaného roztoku 0,035 g meziprojektu 5 ve 2 ml směsi etanolu a vody v poměru 4:1 se přidá 0,007 g monohydrátu hydroxidu lithného. Reakční směs se 1,5 hodiny míchá při teplotě místnosti. Reakční roztok se zahustí na přibližně 0,5 ml, a pak se přidá 5 ml 3N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Vytvoří se sraženina, která se filtruje, promyje se malým množstvím studené vody a suší se ve vakuu za vzniku 0,022 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání 118-120°C.

27.03.98

^1H NMR: d (CDCl_3) 12.71 (bs, 1H), 10.01 (bs, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.80 (bd, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.03 (t, 1H), 3.71 (dd, 1H), 3.35 (m, 1H).

Příklad 2

sodná sůl kyseliny (+/-) (E)-7-chlor-4-fenylkarbamoyl-metylen-1,2,3,4- tetrahydrochinolin-2-karboxylové

Do suspenze 0,019 g výsledné sloučeniny příkladu 1 ve vodě se za stálého míchání přidá 0,55 ml 0,1N roztoku hydroxidu sodného. Po 30 minutách se suspenze zchladí na teplotu -40°C a lyofilizuje se 24 hodin za vzniku 15 mg žluté pevné látky výsledné sloučeniny.

^1H NMR: d (CDCl_3) 10.89 (bs, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.27 (t, 2H), 6.99 (t, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.37 (bs, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.25 - 3.42 (m, 2H), 2.69 (m, 1H).

IR: (Nujol) n_{max} (cm^{-1}) 3180 - 8500, 1651, 1599.

Příklad 3

(+/-) (E)-5,7-dichlor-4-fenylkarbamoylmetylen-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová kyselina

Do míchaného roztoku 0,016 g meziprojektu 11 ve 2 ml směsi etanolu a vody v poměru 4:1 se přidá 0,003 g monohydrátu hydroxidu lithného. Reakční směs se 30

27.03.98

minut míchá při teplotě místnosti. Reakční roztok se zahustí na přibližně 0,5 ml, a pak se přidá 5 ml 3N

roztoku kyseliny chlorovodíkové. Vytvoří se sraženina, která se filtruje, promyje se malým množstvím studené vody a suší se ve vakuu za vzniku 0,008 g bledě žluté pevné látky výsledné sloučeniny. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 12.71 (1H, s); 10.13 (1H, s); 7.63 (2H, d); 7.29 (2H, t); 7.03 (1H, t); 6.70 (1H, s); 6.69 (1H, m); 6.68 (1H, m); 4.12 (1H, t); 3.90 (1H, dd); 3.64 (1H, dd).

I. R.: (Nujol): 3377 cm^{-1} , 3200 - 3600 cm^{-1} , 1726 cm^{-1} .

Příklad 4

sodná sůl kyseliny (+/-)(E)-5,7-dichlor-4-fenyl-karbamoylmetylen-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylové

Do suspenze 0,019 g výsledné sloučeniny příkladu 3 ve vodě se za stálého míchání přidá 1,06 ml 0,1N roztoku hydroxidu sodného. Po 30 minutách se suspenze zchladí na teplotu -40°C a lyofilizuje se 24 hodin za vzniku 41 mg žluté pevné látky výsledné sloučeniny.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 11.37 (s, 1H); 7.74 (d, 2H); 7.28 (m, 2H); 7.00 (m, 2H); 6.73 (d, 1H), 6.71 (m, 1H); 6.52 (s, 1H); 6.49 (d, 1H); 3.49 (m, 1H); 3.28 (m, 1H); 2.64 (m, 1H).

Příklad 5

27.03.98

(+/-) (E)-4-(4-acetamino-fenylkarbamoylmetylen)-
-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová
kyselina

V 5 ml směsi etanolu a vody v poměru 2:1 se rozpustí
0,027 g meziproduktu 18 a přidá se 0,009 g monohydrá-
tu hydroxidu lithného. Vytvořená suspenze se 40 minut
míchá a žahřívá na teplotu 60°C. Po zchlazení se roz-
tok okyselí přidáním 2 ml 2N roztoku kyseliny chloro-
vodíkové a filtruje se za vzniku 0,016 g světležluté
pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání 185°C.
¹H NMR (DMSO): 10.71 (bs, 1H); 10.08 (s, 1H); 9.86
(s, 1H); 7.54 (d, 2H); 7.48 (d, 2H); 7.10 (d, 1H);
6.69 (d, 1H); 6.67 (m, 2H); 4.10 (dt, 1H); 3.88 (dd,
1 H); 3.05 (dd, 1H); 2.0 (s, 3H).

Příklad 6

(+/-) (E)-4-(3-acetamino-fenylkarbamoylmetylen)-
-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová
kyselina

Do suspenze 0,045 g meziproduktu 19 v 5 ml etanolu a
2,5 ml vody se přidá 0,007 g monohydrátu hydroxidu
lithného a reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě
50°C. Vznikne čirý světležlutý roztok, do kterého se
po kapkách přidá 5 ml 2N roztoku kyseliny chlorovo-
díkové a vzniklý kyselý roztok se zředí 30 ml vody.
Vytvořená sraženina se filtruje, promyje se malým
množstvím studené vody a suší se za vzniku 0,013 g
žluté pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání
190-193°C.

27.03.98

^1H NMR (DMSO): 12.74 (bs, 1H); 10.15 (s, 1H); 9.94 (s, 1H); 7.97 (s, 1H); 7.31 (d, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.12 (d, 1H); 6.72 (bs, 1H); 6.69 (d, 1H); 6.68 (d, 1H); 4.12 (m, 1H); 3.9 (m, 1H); 3.06 (m, 1H); 2.02 (s, 3H).

Příklad 7

(+/-) (E)-5,7-dichlor-4-[3-(chlor)fenylkarbamoylmetyle n]- -1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová kyselina

Ve směsi etanolu a vody v poměru 2:1 se rozpustí 0,02 g meziproduktu 20 a přidá se 5 mg monohydrátu hydroxidu lithného. Vytvořená reakční směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti. Roztok se okyselí přidáním 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se etylacetátem. Organický podíl se promyje vodou, suší se a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Vytvořená pevná látka se uvede do suspenze ve vodě a filtruje se za vzniku 0,013 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny.

^1H -NMR (DMSO): 12.73 (bs, 1H); 10.35 (bs, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.46 (m, 1H); 7.33(m, 1H); 7.10 (m, 1H); 7.16 (m, 1H); 6.71 (d, 1H); 6.69 (d, 1H); 6.69 (bs, 1H); 4.13 (m, 1H); 3.89 (m, 1H); 3.02 (m, 1H).
I.R.(Nujol): 3402 cm^{-1} ; 1718 cm^{-1} ; 1659 cm^{-1} .

Příklad 8

27.03.98

(+/-) (E)-4-(4-amino-fenylkarbamoylmetylen)-
-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová
kyselina

Ve 3 ml směsi etanolu a vody v poměru 1:1 se rozpustí 0,110 g meziprojektu 21 a přidá se 0,058 g monohydrátu hydroxidu lithného. Vytvořená suspenze se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti. Roztok se okyselí přidáním 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové a filtruje se za vzniku 0,060 g světležluté pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání vyšší než 250°C.

¹H NMR (DMSO): 12.60 (bm, 1H); 9.79 (bs, 1H); 7.33 (d, 2H); 7.07 (bm, 1H); 6.85-6.5 (m, 4H); 4.10 (m, 1H); 3.86 (dd, 1H); 3.09 (dd, 1H).

Příklad 9

(+/-) (E)-5,7-dichlor-4-[4-(ureidometyl)fenyl-
karbamoylmetylen]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
karboxylová kyselina

Ve směsi etanolu a vody v poměru 2:1 se rozpustí 0,14 g meziprojektu 26 a přidá se 44 mg monohydrátu hydroxidu lithného. Vytvořená reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti. Roztok se zahustí, zředí se vodou a okyselí přidáním 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Vytvořená sraženina se filtruje a promyje vodou za vzniku 0,084 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání vyšší než 230°C.

¹H-NMR (DMSO): 12.71 (bs, 1H); 10.11 (bs, 1H); 7.57 (d, 2H); 7.17 (d, 2H); 7.11 (bs, 1H); 6.7 (m, 3H);

27.03.98

6.34 (t, 1H); 5.48 (bs, 2H); 4.11 (d, 2H); 4.12 (m, 1H); 3.88 (dd, 1H); 3.07 (dd, 1H).

I. R. (Nujol): 3474, 3418, 3287 cm^{-1} ; 1728 cm^{-1} ; 1664 cm^{-1} ; 1641 cm^{-1} ; 1620 cm^{-1} .

Příklad 10

(+/-) (E)-5,7-dichlor-4-[4-(formylaminometyl)fenyl-karbamoylmetylen]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová kyselina

Ve směsi etanolu a vody v poměru 2:1 se rozpustí 0,050 g meziproduktu 27 a přidá se 14,6 mg monohydrátu hydroxidu lithného. Vytvořená reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti. Roztok se zahusťtí, zředí vodou a okyselí se přidáním 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Vytvořená sraženina se filtruje a promyje vodou za vzniku 0,040 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny.

^1H -NMR (DMSO): 12.73 (bs, 1H); 10.15 (s, 1H); 8.44 (t, 1H); 8.10 (d, 1H); 7.58 (d, 2H); 7.18 (d, 2H); 7.11 (d, 1H); 6.70-6.66 (m, 3H); 4.83 (d, 2H); 4.10 (m, 1H); 3.86 (dd, 1H); 3.06 (dd, 1H).

I.R.(Nujol): 3406 cm^{-1} ; 3344 cm^{-1} ; 1720 cm^{-1} .

Příklad 11

(+/-) (E)-5,7-dichlor-4-[4-(acetylaminometyl)fenyl-karbamoylmetylen]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová kyselina

27.03.98

Ve směsi etanolu a vody v poměru 3:1 se uvede do suspenze 0,045 g meziprojektu 28 a přidá se 14 mg monohydrátu hydroxidu lithného. Vytvořená reakční směs se 45 minut míchá při teplotě místnosti. Roztok se zahustí, zředí se vodou a okyselí se přidáním 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Vytvořená sraženina

se filtruje a promyje vodou za vzniku 0,035 g bílé pevné látky výsledné sloučeniny.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 12.73 (bs, 1H); 10.1 (s, 1H); 8.27 (t, 1H); 7.57 (d, 2H); 7.17 (d, 2H); 7.11 (d, 1H); 6.72-6.68 (m, 3H); 4.18 (d, 2H); 4.12 (m, 1H); 3.87 (dd, 1H); 3.06 (dd, 1H); 1.84 (s, 3H).

I.R. (Nujol): 3422 - 3265 cm^{-1} ; 2725 - 2671 cm^{-1} ; 1730 cm^{-1} ; 1655 cm^{-1} .

Příklad 12

(+/-) (E)-5,7-dichlor-4-[4-(isobutyrylamino)fenyl-karbamoylmetylen]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová kyselina

Ve směsi etanolu a vody v poměru 1:1 se uvede do suspenze 0,040 g meziprojektu 29 a přidá se 12 mg monohydrátu hydroxidu lithného. Vytvořená reakční směs se 1,5 hodiny míchá při teplotě místnosti. Roztok se zahustí, zředí se vodou a okyselí se přidáním 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Vytvořená sraženina se filtruje a promyje vodou za vzniku 0,030 g bílé pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání 230°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 12.72 (bs, 1H); 10.11 (s, 1H); 9.75

27.03.98

(s, 1H); 7.53 (dd, 2H); 7.09 (s, 1H); 6.70-6.66 (m, 3H); 4.09 (bs, 1H); 3.86 (m, 1H); 3.06 (dd, 1H); 2.54 (m, 1H); 1.07 (d, 6H).

I. R. (Nujol): 3298 cm^{-1} ; 1720 cm^{-1} ; 1661 cm^{-1} .

Příklad 13

(+/-) (E)-5,7-dichlor-4-[4-(isobutyrylaminometyl)fenyl - karbamoylmetylen]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová kyselina

Ve směsi etanolu a vody v poměru 2:1 se rozpustí 0,089 g meziproduktu 30 a přidá se 26,4 mg monohydrátu hydroxidu lithného. Vytvořená reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti. Roztok se okyselí přidáním 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se etylacetátem. Organický podíl se promyje vodou, suší se a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Vytvořená pevná látka se uvede do suspenze v etylacetátu, a následně se přidá petroleter. Po filtraci vznikne 0,06 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny.

^1H -NMR (DMSO): 12.71 (bs, 1H); 10.11 (s, 1H); 8.19 (t, 1H); 7.66 (d, 2H); 7.15 (d, 1H); 7.11 (m, 1H); 6.69 (d, 1H); 6.68 (bs, 1H); 6.67 (d, 1H); 4.18 (d, 2H); 4.11 (td, 1H); 3.88 (dd, 1H); 3.85 (dd, 1H); 2.39 (m, 1H); 1.01 (d, 6H).

I.R. (Nujol): 3302 cm^{-1} ; 1726 cm^{-1} ; 1653 cm^{-1} ; 1628 cm^{-1} .

27.03.98

Příklad 14

(+/-) (E)-5,7-dichlor-4-(4-morfolin-4-ylmetylfenylkarbamoylmetylen)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová kyselina

Ve směsi 6 ml etanolu a 2 ml vody se rozpustí 0,06 g meziprojektu 31 a do míchané směsi se přidá 0,018 g

monohydrátu hydroxidu lithného. Vytvořená reakční směs se 1 hodinu míchá. Roztok se odpaří, zředí se 20 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a dvakrát se extrahuje 30 ml etylacetátu. Po sušení a zahuštění ve vakuu vznikne surový produkt, který se rozetře směsí 1,5 ml dichlormetanu a 3 ml dietyleteru. Vznikne 0,04 g výsledné sloučeniny.

¹H-NMR(DMSO): 11.0 (bs, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 6.80 (bs, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.54 (d, 1H), 3.54 (t, 4H), 3.38 (s, 2H), 2.9 (m, 1H), 2.31 (m, 4H).

Příklad 15

(+/-) (E)-4-(4-karboxymetylfenylkarbamoylmetylen)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová kyselina

Ve směsi 12 ml etanolu a 4 ml vody se uvede do suspenze 0,083 g meziprojektu 32 a přidá se 0,039 g monohydrátu hydroxidu lithného. Vytvořená reakční směs se 2 hodiny a 30 minut míchá při teplotě místnosti, dokud se nevytvoří čirý bleděžlutý roztok.

27.03.98

Rozpouštědlo se odpaří, roztok se okyselí na pH = 1 přidáním po kapkách 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové a vzniklý kyselý roztok se zředí 15 ml vody.

Vytvořená sraženina se filtruje, promyje se malým množstvím studené vody a nechá se krystalizovat ze směsi etylacetátu a cyklohexanu v poměru 4:2 za vzniku 0,053 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání vyšší než 220°C.

¹H NMR (DMSO): 12.66 (s, 1H); 12.30 (s, 1H); 10.13 (s, 1H); 7.56 (d, 2H); 7.17 (d, 2H); 7.11 (d, 1H); 6.7-6.66 (m, 3H); 4.11 (m, 1H); 3.89 (dd, 1H); 3.49 (s, 2H); 3.04 (dd, 1H).

IR (Nujol): 3368, 3180-3123, 1715, 1691.

Příklad 16

(+/-) (E)-5,7-dichlor-4-(4-karbamoylmetylfenyl-karbamoylmetylen)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová kyselina

Ve směsi 5 ml tetrahydrofuranu, 20 ml etanolu a 10 ml vody se uvede do suspenze 0,150 g meziproduktu 33 a přidá se 0,023 g monohydrátu hydroxidu lithného.

Vytvořená reakční směs se 15 minut míchá při teplotě místnosti. Roztok se okyselí přidáním po kapkách 5 ml 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové a vzniklý kyselý roztok se zředí 30 ml vody. Vytvořená sraženina se filtruje, promyje se malým množstvím studené vody a suší se za vzniku 0,041 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny.

¹H NMR (DMSO): 12.70 (s, 1H); 10.10 (s, 1H);

27.03.99

7.55-7.39 (d+s, 3H); 7.17-7.10 (d, 3H); 6.83-6.67 (m, 4H); 4.11-3.90 (m, 2H); 3.28 (s, 2H); 3.05 (dd, 1H).

Příklad 17

(+/-) (E)-5,7-dichlor-4-[4-(2-isobutyrylaminoethyl)-fenylkarbamoylmetylen]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová kyselina

Do suspenze 0,120 g meziproduktu 34 ve 20 ml etanolu a 6 ml vody se přidá 0,017 g monohydrátu hydroxidu lithného a reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti. Vznikne čirý světležlutý roztok, do kterého se po kapkách přidá 5 ml 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové a vzniklý kyselý roztok se zředí 30 ml vody. Vytvořená sraženina se filtruje, promyje se malým množstvím studené vody a suší se za vzniku 0,045 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání 216-218°C.

¹H NMR (DMSO): 12.71 (s, 1H); 10.08 (s, 1H); 7.75 (t, 1H); 7.54 (d, 2H); 7.12 (d+s, 3H); 6.68 (m, 3H); 4.11 (m, 1H); 3.89 (dd, 1H); 3.21 (m, 2H); 3.04 (dd, 1H); 2.63 (t, 2H); 2.3 (m, 1H); 0.95 (d, 6H).

Příklad 18

(+/-) (E)-5,7-dichlor-4-[4-(2-acetylaminoethyl)-fenylkarbamoylmetylen]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová kyselina

Do suspenze 0,100 g meziproduktu 35 ve 20 ml etanolu a 7 ml vody se přidá 0,033 g monohydrátu hydroxidu lithného a reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě

27.03.98

místnosti. Vznikne čirý světležlutý roztok, do kterého se po kapkách přidá 5 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové a vzniklý kyselý roztok se zředí 30 ml vody. Vytvořená sraženina se filtruje, promyje se malým množstvím studené vody a suší se za vzniku 0,054 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání 254-256°C.

¹H NMR (DMSO): 12.71 (s, 1H); 10.13 (bs, 1H); 7.86 (t, 1H); 7.55 (d, 2H); 7.12 (d, 2H); 7.11 (bs, 2H); 6.98 (d, 1H); 6.70 (d, 1H); 6.70 (d, 1H); 6.67 (s, 1H); 4.1 (m, 1H); 3.9 (m, 1H); 3.2 (m, 1H); 3.09 (m, 1H); 1.76 (s, 3H).

IR (Nujol): 3395, 3339, 1653.

Příklad 19

(+/-) (E)-5,7-dichlor-4-[4-(3-metyl-butyrylamino)fenyl - karbamoylmetylen]-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová kyselina

Ve směsi 6 ml etanolu a 2 ml vody se rozpustí 0,043 g meziproduktu 38 a do míchaného roztoku se přidá 0,012 g monohydrátu hydroxidu lithného. Vytvořený reakční roztok se 1,5 hodiny míchá. Roztok se odpaří, zředí se 5 ml 3N roztoku kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se 30 ml etylacetátu. Po sušení se organický podíl zahustí ve vakuu za vzniku surového produktu, který se rozetře směsí 1 ml etylacetátu a 5 ml dietyleteru. Vznikne 0,02 g výsledné sloučeniny.

¹H-NMR(DMSO): 12.72 (bs, 1H), 10.10 (bs, 1H),

9.78 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.14 (d, 2H), 2.05 (m, 1H), 0.91 (d, 6H).

Příklad 20

sodná sůl (+/-) (E)-4-(4-acetamino-fenylkarbamoyl-metylen)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylové kyseliny

Do suspenze 0,050 g výsledné sloučeniny příkladu 5 v 5 ml vody se přidá 0,115 ml 1M roztoku hydroxidu sodného. Reakční směs se 0,5 hodiny míchá při teplotě místnosti dokud se nevytvoří čirý bleděžlutý roztok. Roztok se lyofilizuje se 48 hodin za vzniku 0,027 g žluté pevné látky výsledné sloučeniny.

^1H NMR (DMSO): 11.21 (bs, 1H); 9.86 (bs, 1H); 7.64 (d, 2H); 7.47 (d, 2H); 6.74 (d, 1H); 6.68 (d, 1H); 6.52 (m, 1H); 6.50 (d, 1H); 3.49 (m, 1H); 3.34 (m, 1H); 2.60 (m, 1H); 2.00 (s, 3H).

IR (Nujol): 3398, 2720, 1657, 1600.

Příklad 21

(+/-) (E)-5,7-dibrom-4-fenylkarbamoylmetylen-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová kyselina

Do míchaného roztoku 0,042 g meziprojektu 43 ve 2 ml směsi etanolu a vody v poměru 4:1 se přidá 0,006 g

monohydrátu roztoku hydroxidu lithného. Reakční směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti. Reakční roztok se zahustí na 0,5 ml, a pak se přidá 5 ml 3N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Vytvoří se sraženina, která se filtruje, promyje se malým množstvím studené vody a suší se ve vakuu za vzniku 0,025 g

bledě žluté pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání 115-120°C.

¹H-NMR (DMSO): 12.71 (1H, s); 10.15 (1H, s); 7.65 (2H, d); 7.30 (2H, t); 7.06 (1H, t); 6.95 (1H, s); 6.68 (1H, m); 4.11 (1H, t); 3.90 (1H, dd); 3.03 (1H, m).

I.R.: (Nujol): 3362 cm⁻¹, 3292 cm⁻¹, 1720 cm⁻¹, 1597 cm⁻¹.

Farmakologické příklady

Intravenózní infuze	g/100 ml
Antagonista glycinu	
obec. vzorce I	0,3-0,5
Polysorbát 80	1
Tri(hydroxymetyl)aminometan	0,54
dextrózy (5g/100 ml vody)	do požadovaného objemu

Do roztoku tris(hydroxymetyl)aminometanu ve vodném roztoku dextrózy (s koncentrací 5g/100 ml), vhodném pro injekční podání, se přidá antagonistu glycinu a Polysorbát.

27.03.98

Získaný roztok se zfiltruje přes sterilizační filtr o velikosti ok 0,2 mikrometru. Nádobky se plní roztokem a sterilizují v autoklávu.

Metodou podle H. Kishimoto a spol. (Neurochem 1981, 37, 1015 - 1024) se určila afinita sloučeniny podle současného vynálezu k strychnin necitlivému vazebnému místu glycinu umístěném na NMDA receptorovém komplexu. V následující tabulce jsou uvedeny hodnoty pKi získané od reprezentativních sloučenin.

Příklad číslo	pKi
2	7.4
4	8.2
5	8.1
6	7.8
7	7.4
8	7.8
9	8.4
10	8.3
11	8.3
12	7.8
13	7.8
14	8.1
15	7.72
16	8.18
17	7.9
18	7.9

19	7.73
21	7.58

Schopnost sloučenin podle současného vynálezu inhibovat záchvaty vyvolané NMDA u myši se sledovala metodou C. Chiamulera a spol. popsanou v Psychopharmacology 1990, 102, 551-552. Touto metodou se podle velikosti dávky sleduje schopnost sloučenin podle současného vynálezu, podaných intravenózně, blokovat generalizované křeče navozené intracerebroventrikulární injekcí NMDA myším.

Z těchto výsledků se stanovila velikost dávky, která u 50% zvířat zabrání záchvatovité reakci po aplikaci NMDA. Tato hodnota je vyjádřena jako hodnota ED_{50} v mg/kg. Výsledné hodnoty ED_{50} reprezentativních sloučenin jsou uvedeny v následující tabulce.

Příklad číslo	ED_{50} mg/kg
2	0.24
4	1
5	0.2

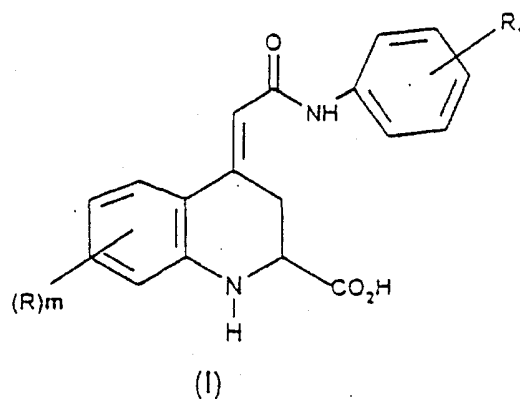
Během podávání farmakologicky účinných dávek (i.v. nebo p.o.) sloučenin podle současného vynálezu myším se neprokázaly žádné jiné nežádoucí účinky.

Zastupuje:

27.03.98

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Tetrahydrochinolinové deriváty obecného vzorce I



jakož i soli nebometabolicky labilní estery těchto sloučenin, v nichž

R znamená atom halogenu, alkyl, alkoxykupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, dialkylaminoskupinu, hydroxyskupinu, trifluormethyl, trifluormethoxyskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu nebo skupinu SO_2R_2 nebo COR_2 , kde R_2 znamená hydroxyskupinu, methoxyskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu nebo dialkylaminoskupinu,

m znamená 0 nebo celé číslo 1 nebo 2,

R_1 znamená atom vodíku, alkyl, alkoxykupinu, nitroskupinu, trifluormethyl, atom halogenu, nebo skupinu $(\text{CH}_2)_n\text{R}_3$, kde R_3 znamená hydroxyskupinu nebo některou ze skupin COR_4 , NR_5R_6 , NHCOR_7 nebo $\text{NHCONR}_8\text{R}_9$,

R_4 znamená alkoxykupinu, aminoskupinu nebo hydroxylovou skupinu,

R_5 a R_6 nezávisle znamenají atom vodíku nebo alkyl nebo tvoří spolu s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, heterocyklickou skupinu,

R_7 znamená atom vodíku, alkyl, popřípadě substituovaný, alkoxy skupinu, aryl nebo heterocyklickou skupinu, popřípadě substituované,

R_8 znamená atom vodíku nebo alkyl,

R_9 znamená atom vodíku, popřípadě substituovaný alkyl, aryl, heterocyklickou skupinu nebo cykloalkylovou skupinu a

n znamená 0 nebo celé číslo 1 až 4.

2. Tetrahydrochinolinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž $m = 1$ nebo 2 a R znamená atom halogenu v poloze 5 a/nebo 7.

3. Tetrahydrochinolinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 nebo 2, v nichž $m = 2$ a R znamená atom chloru v poloze 5 a 7.

4. Tetrahydrochinolinové deriváty obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 3, v nichž R_1 znamená atom vodíku nebo chloru, skupinu $(CH_2)_n COR_4$, kde R_4 znamená hydroxyskupinu nebo aminoskupinu, skupinu $(CH_2)_n NR_5 R_6$, kde R_5 a R_6 znamenají atomy vodíku nebo $NR_5 R_6$ znamená morfolinovou skupinu, skupinu $(CH_2)_n NHCOR_7$, kde R_7 znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo skupinu $(CH_2)_n NHCONH_2$ a n znamená 0, 1 nebo 2.

5. Tetrahydrochinolinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 4, v nichž R_1 znamená atom vodíku nebo chloru, karboxymethylovou skupinu, karbamoylmethylovou skupinu, aminoskupinu, morfolinomethylovou skupinu, skupinu $(CH_2)_nNHCOR_7$, v níž n znamená 0, 1 nebo 2, a R_7 znamená atom vodíku, methyl, isopropyl nebo isobutyl nebo skupinu $CH_2NHCONH_2$.

6. Tetrahydrochinolinový derivát obecného vzorce I podle nároku 1, kyselina ($\pm$) (E) 4-(4-acetylaminofenylkarbamoylmethylen)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová a její fyziologicky přijatelné soli.

7. Tetrahydrochinolinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, ze skupiny

kyselina ($\pm$) (E) 5,7-dichlor-4-fenylkarbamoylmethylen-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová,

kyselina ($\pm$) (E) 7-chlor-4-fenylkarbamoylmethylen-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová,

kyselina ($\pm$) (E) 5,7-dibrom-4-fenylkarbamoylmethylen-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová,

kyselina ($\pm$) (E) 4-(4-aminofenylkarbamoylmethylen)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová,

kyselina ($\pm$) (E) 4-(3-acetylaminofenylkarbamoylmethylen)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová,

kyselina ($\pm$) (E) 5,7-dichlor-4-(4-isobutyrylamino-fenylkarbamoylmethylen)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová,

kyselina ($\pm$) (E) 5,7-dichlor-4-(4-(3-methylbutyrylamino)-fenylkarbamoylmethylen)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová, :

kyselina (±) (E) 5,7-dichlor-4-(3-chlorfenylkarbamoylmethylen)-
-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová,

kyselina (±) (E) 5,7-dichlor-4-/4-(isobutyrylaminomethyl)-
fenylkarbamoylmethylen/-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
-karboxylová,

kyselina (±) (E) 5,7-dichlor-4-/4-(ureidomethyl)fenylkarba-
moylmethylen/-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová,

kyselina (±) (E) 4-/4-(acetylaminomethyl)fenylkarbamoylmethylen/-
-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová,

(±) (E) 5,7-dichlor-4-(4-formylaminomethylfenylkarbamoyl-
methylen)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová,

kyselina (±) (E) 5,7-dichlor-4-(4-morfolin-4-ylmethylfenyl-
karbamoylmethylen)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová,

kyselina (±) (E) 4-/4-(2-acetylaminooethyl)fenylkarbamoylmethy-
len/-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová,

kyselina (±) (E) 5,7-dichlor-4-/4-(2-isobutyrylaminoethyl)-
fenylkarbamoylmethylen/-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
-karboxylová,

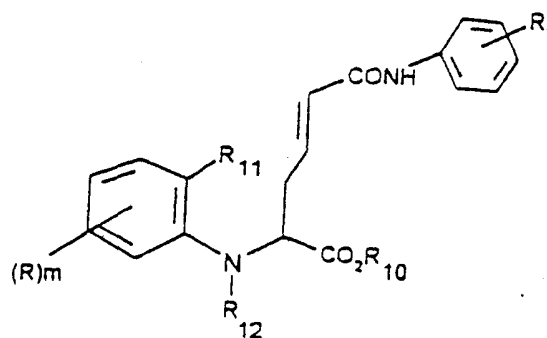
kyselina (±) (E) 4-(4-karbamoylmethylfenylkarbamoylmethylen)-
-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová,

kyselina (±) (E) 4-(4-karboxymethylfenylkarbamoylmethylen)-
-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-karboxylová,

a fyziologicky přijatelné soli těchto látek.

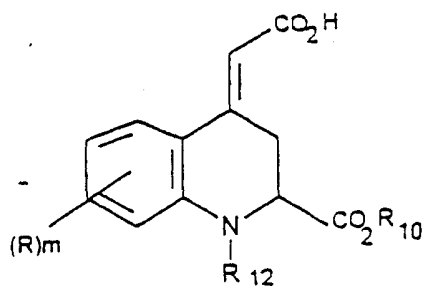
8. Způsob výroby tetrahydrochinolinových derivátů
obecného vzorce I podle nároku 1, v y z n a ě u j í c í
s e t í m , že se

a) cyklizuje sloučenina obecného vzorce II

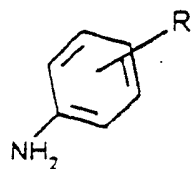


(II)

b) nechá reagovat aktivovaný derivát karboxylové kyseliny obecného vzorce III s aminem obecného vzorce IV

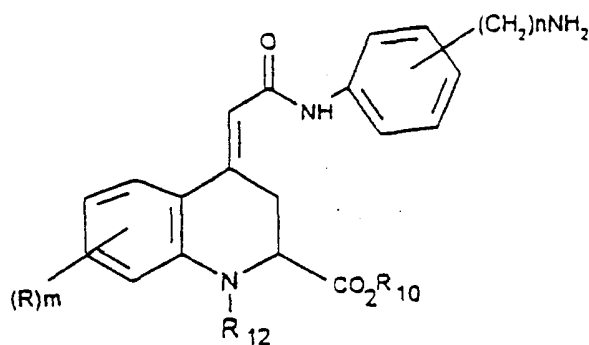


(III)



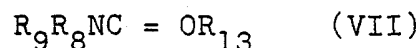
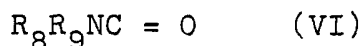
(IV)

c) nechá reagovat sloučenina obecného vzorce V



(V)

s aktivovaným derivátem kyseliny R_7CO_2H nebo se sloučeninou obecného vzorce VI nebo VII



načež se popřípadě z výsledného produktu, získaného způsobem a), b) nebo c) odstraní ochranné skupiny.

9. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jako svou účinnou složku obsahuje tetrahydrochinolinový derivát obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 7, spolu s alespoň jedním fyziologicky přijatelným nosičem nebo pomocnou látkou.

10. Použití tetrahydrochinolinových derivátů obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 7 pro výrobu farmaceutického prostředku k antagonizaci účinků excitačních aminokyselin na receptorovém komplexu NMDA.

11. Tetrahydrochinolinové deriváty obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 7, pro použití v terapii.

12. Způsob léčení savců včetně člověka v případě chorobných stavů, při nichž je tyto stavy možno zlepšit antagonizací účinku excitačních aminokyselin na receptorovém komplexu NMDA, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se podává účinné množství tetrahydrochinolinového derivátu obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 7.

13. Tetrahydrochinolinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž

R_1 znamená atom vodíku, alkyl, alkoxy skupinu, nitroskupinu, trifluormethyl, atom halogenu nebo skupinu $(CH_2)_nR_3$, kde R_3 znamená hydroxyskupinu nebo skupinu COR_4 , NR_5R_6 , $NHCOR_7$ nebo $NHCONR_8R_9$,

- R_4 znamená alkoxy skupinu nebo hydroxylovou skupinu,
- R_5 a R_6 nezávisle znamenají atom vodíku nebo alkyl nebo tvoří spolu s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, heterocyklickou skupinu,
- R_7 znamená popřípadě substituovaný alkyl, alkoxy skupinu, aryl nebo heterocyklickou skupinu,
- R_8 znamená atom vodíku nebo alkyl,
- R_9 znamená atom vodíku, popřípadě substituovaný alkyl, aryl, heterocyklickou skupinu nebo cykloalkyl a
- n znamená 0 nebo celé číslo 1 až 4.

14. Tetrahydrochinolinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 13, v nichž $m = 2$, R znamená atom chloru v poloze 5 a 7 a R_1 znamená atom vodíku, $(CH_2)_nCOR_4$, $(CH_2)_nNR_5R_6$, $(CH_2)_nNHCOR_7$ nebo $(CH_2)_nNHCONH_2$, n znamená 0, 1 nebo 2, R_4 znamená hydroxy skupinu, R_5 a R_6 znamenají atomy vodíku nebo znamená NR_5R_6 morfolinovou skupinu a R_7 znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku.

Zastupuje: