



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20020214 A2

HR P20020214 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: C 07 D 401/06
A 61 K 31/47
A 61 P 31/04
C 07 D 409/14
C 07 D 417/14
C 07 D 401/14

(21) Broj prijave u HR: P20020214A
(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 11.03.2002.
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 30.04.2005.
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/FR00/02541
Datum podnošenja međunarodne prijave 14.09.2000.
(87) Broj međunarodne objave: WO 01/25227
Datum međunarodne objave 12.04.2001.

(31) Broj prve prijave: 99/11679

(32) Datum podnošenja prve prijave: 17.09.1999.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: FR

(71) Podnositelj prijave:

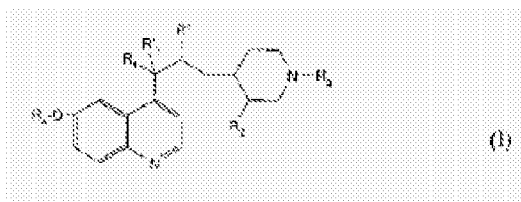
(72) Izumitelj:

Aventis Pharma S.A., 20, avenue Raymond Aron, 92160 Antony, FR
Jean-Luc Malleron, 2 allée Renoir, 91460 Marcoussis, FR
Michel Tabart, 3 rue Paul Langevin, 91290 La Norville, FR
Jean-Christophe Carry, 5 rue de Savoie, 94100 Saint Maur, FR
Michel Evers, 8 rue Robert Schumann, 94510 La Queue En Brie, FR
Youssef El Ahmad, 11 avenue de Verdun, 94000 Creteil, FR
Serge Mignani, 14 avenue de Robinson, 92290 Chatenay Malabry, FR
Fabrice Viviani, 46 rue Jules Fossier, 95380 Louvres, FR
(74) Punomoćnik: Damir Mijatović, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

DERIVATI KINOLIL PROPIL PIPERIDINA, NJHOVO PRIPREMANJE I STRUKTURE KOJE IH
SADRŽE

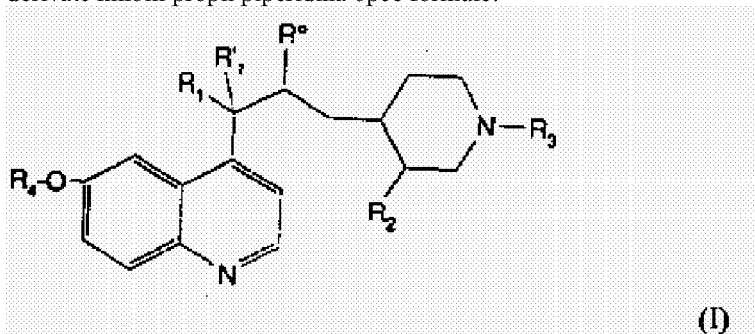
(57) Sažetak: Derivati kinolil propil piperidina opće formule (I) u kojoj R_1 je H ili halogen, ili OH, R'_1 je H, ili može predstavljati halogen kad je R_1 također halogen, a R^0 je H, ili pak R_1 i R^0 čine vezu a R'_1 je H, R_2 je radikal karboksi, karboksimetil ili karboksi-2 etil, a R_3 je alkil (1 do 6C) supstituiran s 1 do 3 supstituenta izabrana između OH, halogena, =O, COOH, alkiloksikarbonila, alkiloksija, alkiltia ili između radikala fenil, feniltio ili fenilalkiltio koji sami mogu nositi 1 do 4 supstituenta [izabrana između halogena, OH, alkila, alkiloksija, trifluorometila, trifluorometoksija, COOH, alkiloksikarbonila, CN, acetamida ili NH_2] ili između cikloalkila ili cikloalkiltia (3 do 7 karika) ili između heterociklila ili aromatičnog heterocikliltia (5 do 6 karika) koji sadrži 1 do 4 heteroatoma izabrana između N, O ili S i eventualno oni sami supstituirani [halogenom, OH, alkilom, alkiloksijem, CF_3 , OCF_3 , =O, COOH, alkiloksikarbonilom, CN ili NH_2] ili R_3 je propargil supstituiran fenilom koji sam može nositi 1 do 3 supstituenta [izabrana između halogena, OH, alkila, alkiloksija, CH_3 , OCF_3 , COOH, alkiloksikarbonila, CN ili NH_2], ili supstituiran radikalom cikloalkil koji sadrži 3 do 7 karika ili supstituiran aromatskim heterociklilom (5 do 6 karika) koji obuhvaća 1 do 4 heteroatoma izabrana između N, O ili S i eventualno on sam supstituiran [halogenom, OH, alkilom, alkiloksijem CF_3 , OCF_3 , =O, COOH, alkiloksikarbonilom, CN ili NH_2], ili R_3 predstavlja cinamil ili 4-fenilbuten-3-il, ili pak R_2 je $-CH_2OH$, alkiloksikarbonil, alkiloksikarbonilmetil ili alkiloksikarbonil-2-etil a R_3 je alkil (1 do 6 atoma ugljika) supstituiran feniltiom koji sam može nositi 1 do 3 supstituenta izabrana između halogena, OH, alkila, alkiloksija, CF_3 , OCF_3 , COOH, alkiloksikarbonila, CN ili NH_2], cikloalkiltiom (3 do 7 karika) ili aromatskim heterocikliltiom (5 do 6 karika) koji obuhvaća 1 do 4 heteroatoma izabrana između N, S ili O i eventualno on sam supstituiran [halogenom, OH, alkilom, alkiloksijem, CF_3 , OCF_3 , =O, COOH, alkiloksikarbonilom, CN ili NH_2] ili R_3 je propargil supstituiran fenilom koji sam može nositi 1 do 3 supstituenta [izabrana između halogena, OH, alkila, alkiloksija, CF_3 , OCF_3 , COOH, alkiloksikarbonila, CN ili NH_2], ili supstituiran cikloalkilom koji sadrži 3 do 7 karika ili supstituiran aromatskim heterociklilom 5 do 6 karika koji obuhvaća 1 do 4 heteroatoma izabrana između N, O ili S i eventualno on sam supstituiran [halogenom, OH, alkilom, alkiloksijem, CF_3 , OCF_3 , =O, COOH, alkiloksikarbonilom, CN ili NH_2], i R_4 je alkil (1 do 6C), alkenil- CH_2 - ili alkinil- CH_2 - (3 do 7C), u njegovim diastereoizomerskim oblicima ili njihovim smjesama, kao i njegovim solima. Ovi novi derivati su posebno zanimljivi antimikrobni agensi.



HR P20020214 A2

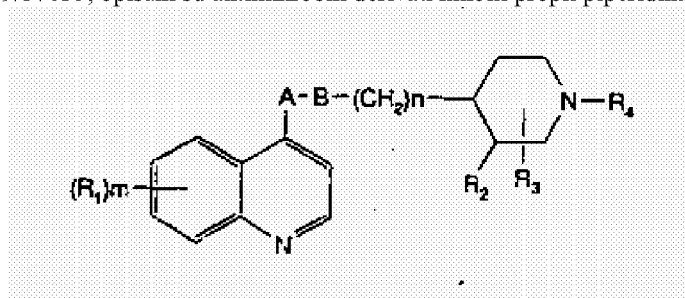
OPIS IZUMA

Ovaj izum se odnosi na derivate kinolil propil piperidina opće formule:



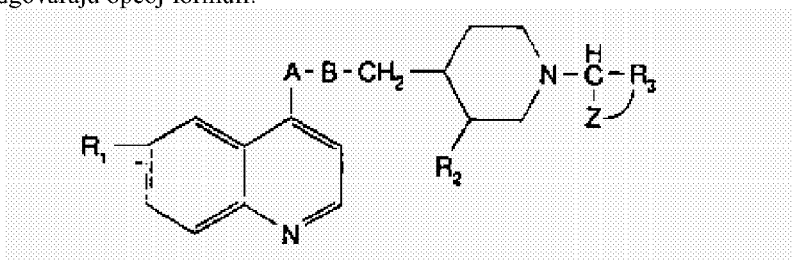
5 čija je aktivnost antimikrobna. Izum se također odnosi na njihovo pripremanje i na strukture koje ih sadrže.

U zahtjevu za patent W0 99/37635, opisani su antimikrobni derivati kinolil propil piperidina, opće formule:



10 u kojoj radikal R₁ je alkoksi (C1-6), R₂ je vodik, R₃ je u položaju -2 ili -3 i predstavlja alkil (C1-6) koji eventualno može biti supstituiran s 1 do 3 substituenta izabrana između tiola, halugena, alkiltia, trifluorometila, alkiloksikarbonila, alkilkarbonila, alkeniloksikarbonila, alkenilkarbonila, hidroksija eventualno supstituiranog alkilom ..., R₄ je skupina -CH₂-R₅ za koju je R₅ selekcioniran između alkila hidroksialkila, alkenial, alkinila, tetrahidrofurila, fenilalkila eventualno supstituiranog, fenilalkenila eventualno supstituiranog, heteroarilalkila eventualno supstituiranog, heteroarila eventualno supstituiranog ..., n je 0 do 2, m je 1 ili 2 a A i B su poimenice kisik, sumpor, sulfinil sulfonil, CR₆R₇ za koji R₆ i R₇ predstavljaju H, tiol, alkiltio, halo, trifluorometil, alkenil, alkenilkarbonil, hidroksi, amino...

U europskom zahtjevu za patent EP30044 opisani su derivati kinoleina korisni kao kardiovaskularni, a odgovaraju općoj formuli:



20 u kojoj R₁ je alkiloksi, A-B je -CH₂-CH₂-, -CHOH-CH₂-, -CH₂-CHOH-, -CH₂-CO- ili -COCH₂-, R₁ je H, OH ili alkiloksi, R₂ je etil ili vinil, R₃ je poimenice alkil, hidroksilakil, cikloalkil, hidroksi, alkenil, alkinil, tetrahidrofuril, fenilalkil, difenilalkil eventualno supstituiran, fenilalkenil eventualno supstituiran, benzil ili benzilalkil eventualno supstituiran, heteroaril ili heteroarilalkil eventualno supstituiran a Z je H ili alkil ili čini s R₃ radikal cikloalkil.

25 Sada je ustanovljeno, a loje i-predmet ovog izuma, da proizvodi opće formule (I) za koje:

R₁ je atom vodika ili halogena, ili radikal hidroksi,

R' je atom vodika, ili može predstavljati halogen kad je R₁ također atom halogena, a

R° je atom vodika, ili pak

R₁ i R° čine zajedno vezu a

30 R' je atom vodika,

R₂ predstavlja radikal karboksi, karboksimetil ili karboksi-2 etil, a R₃ predstavlja radikal alkil (1 do 6 atoma ugljika) supstituiran s 1 do 3 substituenta izabrana između hidroksija, halogena, oksa, karboksija, alkiloksikarbonila, alkiloksija, alkiltia ili između jednog radikala fenil, feniltio ili fenilalkiltio koji sam može nositi 1 do 4 substituenta [izabrana između halogena, hidroksija, alkila, alkiloksija, irifluorometila, trifluorometoksija, karboksija, alkiloksikarbonila, cijana, acetamida (1 do 4C) ili amina] ili između radikala cikloalkil ili ciklobalkil koji čiji ciklički dio sadrži 3 do 7 karika, ili

između radikala heterociklil ili aromatskog heterociklilita od 5 do 6 karika koji sadrži 1 do 4 heteroatoma izabrana između dušika, kisika ili sumpora i eventualno oni sami supstituirani [halogenom, hidroksijem, alkilom, alkiloksijem, trifluorometilom, trifluorometoksijem, oksom, karboksijem, alkiloksikarbonilom, cijanom ili aminom], ili R_3 predstavlja radikal propargil supstituiran radikalom fenil koji sam može nositi 1 do 4 supstituenta [izabrana između halogena, hidroksija, alkila, alkiloksija, trifluorometila, trifluorometoksia, karboksija, alkiloksikarbonila, cijana ili amina], ili supstituiran radikalom cikloalkil koji sadrži 3 do 7 karika ili supstituiran aromatskim radikalom heterociklil od 5 do 6 karika koji obuhvaća 1 do 4 heteroatoma izabrana između dušika, kisika ili sumpora a on sam eventualno supstituiran [halogenom, hidroksijem, alki lom, alkiloksijem, trifluorometilom, trifluorometoksijem, oksom, karboksijem, alkiloksikarbonilom, cijanom ili aminom], ili R_3 predstavlja cinamil ili 4-fenilbuten-3-il ili pak

R_2 predstavlja radikal hidroksimetil, alkiloksikarbonil, alkiloksikarbonilmetil ili alkiloksikarbonil-2-etil (čiji dijelovi alkil sadrže 1 do 6 atoma ugljika) a

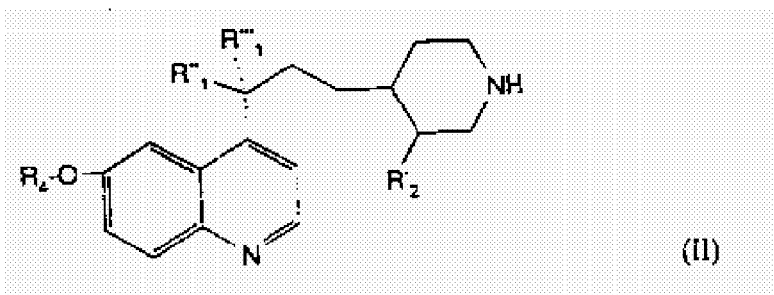
R_3 predstavlja radikal alkil (1 do 6 atoma ugljika) supstituiran radikalom feniltio koji sam može nositi 1 do 4 supstituenta [izabrana između halogena, hidroksija, alkila, alkiloksija, trifluorometila, trifluorometoksija, karboksija, alkiloksikarbonila, cijana ili amina], radikalom cikloalkiltio čiji ciklični dio sadrži 3 do 7 karika, ili aromatskim radikalom heterociklilitio od 5 do 6 karika koji sadrži 1 do 4 heteroatoma izabrana između dušika, kisika ili sumpora i eventualno supstituiranog [halogenom, hidroksijem, alkilom, alkiloksijem, trifluorometilom, trifluorometoksijem, oksom, karboksijem, alkiloksikarbonilom, cijanom ili aminom] ili R_3 predstavlja radikal propargil supstituiran radikalom fenil koji sam može nositi 1 do 4 supstituenta [izabrana između halogena, hidroksija, alkila, alkiloksija, trifluorometila, trifluorometoksija, karboksija, alkiloksikarbonila, cijana ili amina], ili supstituiran radikalom cikloalkil koji sadrži 3 do 7 karika ili supstituiran aromatskim radikalom heterociklil od 5 do 6 karika koji obuhvaća 1 do 4 heteroatoma izabrana između dušika, kisika ili sumpora i eventualno on sam supstituiran [halogenom, hidroksijem, alkilom, alkiloksijem, trifluorometilom, trifluorometoksijem, oksom, karboksijem, alkiloksikarbonilom, cijanom ili aminom],

a R_4 predstavlja radikal alkil (koji sadrži 1 do 6 atoma ugljika), alkenil- CH_2 - ili alkinil- CH_2 - čiji alkenil ili alkinil dijelovi sadrže 2 do 6 atoma ugljika, s tim da su radikali i porcije alkil u ravnom ili razgranatom nizu, u svojim diastereoizomerskim oblicima ili njihovim smjesama, kao i njihove soli, moćni antibakterijski agensi.

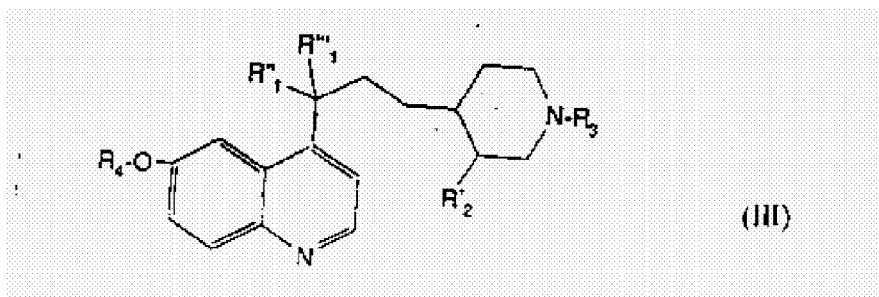
Razumijeva se da su radikali i porcije alkil u ravnom ili razgranatom nizu i sadrže (osim posebnih napomena) 1 do 4 atoma ugljika, te da u alternativni R_1 ili R_2 predstavljaju atom halogena ili kad RB nosi jedan halogeni supstituent, ovaj potonji može biti izabran između fluora, klora broma ili joda. Prvenstveno je to fluor.

U općoj formuli, kad R_3 nosi supstituent aromatski heterociklil, ovaj potonji može također biti izabran (ne limitativno) između tienila, furila, pirolila, imidazolila, tiazolila, oksazolila, tiadiazolila, oksadiazolila, tetrazolila, piridila, piridazinila, pirazinila, pirimidinila. Također se razumijeva da u definiciji supstituirani radikal alkil R_3 nosi istovremeno samo jedan ciklični radikal.

Prema izumu, proizvodi opće formule (1) mogu se dobiti kondenzacijom lanca RS na derivat kinolil propil piperidin opće formule:



u kojoj R_4 je definiran kao prethodno, R'_1 i R''_1 predstavljaju atome vodika ili čine zajedno radikal okso a R'_2 predstavlja radikal karboksi, karboksimetil ili karboksi-2 etil koji su zaštićeni, ili radikal alkiloksikarbonil, alkiloksikarbonilmetil ili alkiloksikarbonil-2-etil, za dobivanje derivata kinolil propil piperidin opće formule:



za koju su R''_1 , R'''_1 , R'_2 i R_4 definirani kao gore a R_3 je definiran kao prethodno, popraćenom prema potrebi eliminacijom zaštitnog radikala kiseline,

- 5 zatim prema slučaju popraćenom redukcijom radikala okso kojeg predstavljaju R''_1 , R'''_1 u alkoholu za koji R_1 predstavlja hidroksi zatim eventualno halogeniranjem ako se želi dobiti derivat kinolil propil piperidin za koji R_1 je atom halogena, te eventualno dehidrohalogeniranjem dotičnog halogeniranog derivata, da bi se dobio derivat kinolil propil piperidin za koji R_1 i R'_2 čine zajedno vezu, ili pak dihalogeniranjem proizvoda opće formule (III) za koji R''_1 , R'''_1 čine zajedno radikal okso za dobivanje derivata kinolil propil piperidina za koji R_1 i R'_2 su atomi halogena,

- 10 i/ili prema slučaju popraćenom redukcijom zaštićene kiseline u obliku radikala R'_2 u poziciji -3 piperidina, u radikal hidroksimetil i eventualno transformiranjem u radikal karboksimetil ili karboksi-2 etil prema uobičajenim metodama,

- 15 zatim eventualno popraćenom eliminacijom zaštitnog radikala kiseline i eventualno transformacijom dobivenog proizvoda u sol. Kondenzacija lanca R_3 na piperidin uspješno se ostvaruje djelovanjem derivata opće formule:



- 20 u kojoj R_3 je definiran kao prethodno a X predstavlja atom halogena, radikal metilsulfonil, radikal trifluorometilsulfonil ili p.toluensulfonil, postupajući u bezvodnom miljeu, prvenstveno inertnom (na primjer, dušik ili argon) u organskom otapalu kao što je amid (na primjer, dimetilformamid), keton (na primjer aceton) ili nitril (na primjer acetonitril) uz prisutnost jedne baze kao što je organska dušična baza (na primjer trietilamin) ili jedne mineralne baze (na primjer, alkalni karbonat : kalijev karbonat) na temperaturi obuhvaćenoj između 20°C i temperature refluksa otapala.

- 25 Prvenstveno se, djeluje derivatom za kojeg je X atom broma ili joda.

Kad R_3 predstavlja propargil supstituiran radikalima fenil, cikloalkil ili heterociklil, Često je poželjno obaviti kondenziranje propargil halogenida, zatim supstituirati lanac radikalom fenil, cikloalkil ili heterociklil.

- 30 U ovoj alternativi, adicija propargilskog lanca se ostvaruje pomoću propargil bromida. U gore navedenim uvjetima za R_3 uz prisutnost ili bez nje, jodida alkalnog metala kao na primjer kalijevog jodida ili natrijevog jodida.

- Kad se radi o supstituciji radikalom fenil ili heterociklil, reakcija se ostvaruje djelovanjem halogenida izvedenog iz cikličkog radikala koji se supstituira, uz prisutnost trietilamina, u bezvodnom miljeu u otapalu kao što je amid (na primjer, dimetilformamid) ili nitril (na primjer, acetonitril) i uz prisutnost paladijeve soli kao na primjer paladijev tetrakis trifenilfosfin i bakreni jodid, na temperaturi obuhvaćenoj između 20°C i temperature refluksa otapala.

- 40 Kad se radi o supstituciji skupinom cikloalkil, reakcija se ostvaruje djelovanjem organskolilijevog spoja kao što je n.butillitij ili tert-butillitij na prethodno dobiveni propargilski derivat, u bezvodnom miljeu u eteru kao što je na primjer tetrahidrofuran. na temperaturi između -78 - 0°C. zatim djelovanjem cikloalkanona popraćenog dezoksigenacijom intermedijarnog alkohola prema klasičnim metodama.

- 45 Razumijeva se da, kad radikali alkil prikazani sa R_3 nose supstituente karboksi ili amino. ovi potonji su prethodno zaštićeni, zatim su oslobođeni nakon reakcije. Postupa se prema uobičajenim metodama koje ne mijenjaju ostatak molekule, poimence prema metodama koje su opisali T.W. Green i P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (2. izdanje), A. Wiely - Interscience Pubbication (1991), ili Me Omie, Protective Groups in Organic Chemistrv, Plenum Press (1973).

- Zaštićeni radikal karboksi predstavljen s RS može biti izabran između estera lakotopljivih u vodi. Kao primjer mogu se navesti metil eteri, benzilni, terciobutilni ili pak fenilpropil eteri ili propargil.

- 50 Eventualno zaštita radikala karboksi se ostvaruje simultano s reakcijom.

U tom slučaju upotrijebljeni proizvod opće formule (II) nosi radikal RS = karboksi.

Redukcija radikala okso u alkohol se izvodi prema uobičajenim metodama koje ne mijenjaju ostatak molekule, naročito djelovanjem jednog redukcijskog agensa kao što je na primjer hidrid (alkalni borohidrid : natrijev ili kalijev borohidrid, natrijev triacetoksi-borohidrid, natrijev cijanoborohidrid na primjer, aluminijev i litijev borohidrid ili diizobutil aluminijev hidrid) postupajući prvenstveno u inertoj atmosferi, u nekom organskom otapalu kao stoje alkohol (na primjer metanol, elanol, izopropanol). ili neki eter (na primjer tetrahidrofuran) ili neko klorno otapalo (na primjer diklorometan) na temperaturi između 20°C i temperature refluksa otapala.

Halogeniranje namijenjeno za dobivanje derivata kinolil propil kinolein za koji R₁ je atom halogena, iz derivata za koji R₁ je hidroksi, može se ostvariti uz prisutnost aminosumpomog trifluorida (dietilamino sumporni trifluorid, bis(2-metoksietil)amino sumporni trifluorid (Deoksofluor[®]), na primjer morfolino sumporni trifluorid) ili alternativno uz prisutnost sumpornog tetrafluorida, pomoću reagensa kao što je tetra alkilamonijev halogenerid, tri alkil benzilamonijev ili tri alkil fenilamonijev halogenid ili pomoću metal alkalnog halogenida pomiješanog eventualno s krunskim eterom. Fluoracijska reakcija može se također izvesti djelovanjem jednog fluoracijskog agensa kao što je sumporni fluorid [na primjer morfolino sumporni trifluorid, sumporni tetrafluorid (J. Org. Chem., 40. 3808 (1975)), dietilamino sumporni trifluorid (Tetrahedron, 44, 2875 (1988)), bis(2-metoksietil)amino sumporni trifluorid (Deoksofluor[®])]. Alternativno fluoracijska reakcija se može ostvariti pomoću jednog fluoracijskog agensa kao stoje heksafluoropropil dietilamin (JP 2 039 546) ili N-(kloro-2-trifluoro-,1,2 etil)dietilamin.

Kad se postupa s tetra alkilamonijevim halogenidom, ovaj se potonji može izabrati, kao za primjer, između halogenida kao što su tetra metilamonijev, tetra etilamonijev, tetra propilamonijev, tetra butilamonijev (tetra n-butilamonijev na primjer) tetra pentilamonijev, tetra cikloheksilamonijev, tri etil metilamonijev, tri butil metilamonijev. ili tri metil propilamonijev halogenid.

Postupa se u organskom otapalu kao što je klorno otapalo (na primjer diklorometan, dikloroetan, kloroform) ili u eteru (na primjer tetrahidrofuran, dioksan) na temperaturi obuhvaćenoj između 78 i 40°C (prvenstveno između 0 i 30°C). Povoljno se postupa u inernom miljeu (naročito argon ili dušik).

Moguće je također postupati djelovanjem jednog halogenirajućeg agensa kao što je tionil klorid ili fosforni triklorid u organskom otapalu kao što je klorno otapalo (na primjer diklorometan, kloroform), na temperaturi između 0°C i temperature refluksa reakcione smjese.

Dihalogeniranje proizvoda opće formule (III) za koju R₁ i R₂ čine zajedno radikal okso za dobivanje derivata kinolil propil piperidin za koji R₁ i R₂ su atomi halogena. može se primijeniti u uvjetima analognim onima za gore navedeno halogeniranje.

Dehidrohalogeniranje halogeniranog derivata dobivenog iz derivata za koji R₁ je hidrbksi, može se naročito postići djelovanjem pomoću diazabiciklo[5,4,0]undec-7-en u aromatskom organskom otapalu (na primjer toluen) na temperaturi između 20°C i temperature refluksa reakcione smjese.

Redukcija zaštićene kiseline u obliku radikala R*2 u poziciji -3 piperidina, u radikal hidroksimetil ostvaruje se prema uobičajenim metodama koje ne mijenjaju ostatak molekule, naročito se postupa djelovanjem jednog hidrida (na primjer aluminijev i litijev hidrid ili diizobutil aluminijev hidrid) u otapalu kao što je eter (na primjer tetrahidrofuran) na temperaturi između 20 i 60°C.

Transformiranje u radikal hidroksimetil u poziciji -3 piperidina u radikal karboksimetil ostvaruje se prema uobičajenim metodama koje ne mijenjaju ostatak molekule, ono se naročito može primijeniti djelovanjem jednog halogenirajućeg agensa kao što je na primjer tionil klorid ili fosforni triklorid ili fosforni tribromid zatim alkalni cijanid (na primjer, kalijev cijanid ili natrijev cijanid) za pripremanje odgovarajućeg cijanometil derivata, popraćeno hidrolizom nitrilne skupine.

Halogeniranje se može ostvariti u klornom otapalu (na primjer, diklorometan, kloroform), na temperaturi koja-se kreće između 0°C i temperature refluksa otapala. Reakcija alkalnog cijanida može se primijeniti u jednom otapalu kao što je dimetilsulfoksid, amid (na primjer, dimetilformamid), keton (na primjer acetone), eter kao na primjer tetrahidrofuran ili alkohol kao na primjer metanol ili etanol, na temperaturi između 20°C i temperature refluksa reakcione smjese.

Hidroliza nitrilne skupine ostvaruje se prema klasičnim metodama koje ne mijenjaju ostatak molekule, naročito djelovanjem klorovodične kiseline u metanolnom miljeu, na temperaturi između 20 i 70°C, popraćene saponifikacijom dobivenog estera (na primjer natrijev hidroksid u smjesi dioksana i vode) , ili pak neposredno djelovanjem vodene sumporne kiseline na temperaturi između 50 i 80°C.

Transfomacija radikala hidroksimetil u poziciji-3 piperidina u radikal karboksi-2 etil ostvaruje se na primjer polazeći od halogeniranog derivata, pripremljenog kako je gore opisano, konedenzacijom natrijeve soli etil malonata popraćenom hidrolizom kiseline u vodenom miljeu dobivenog proizvoda.

- 5 Eliminacija po potrebi zaštitnog radikala kiseline za dobivanje derivata kinolil propil piperidin za koji R_2 je radikal karboksi, ostvaruje se prema uobičajenim metodama, naročito hidrolizom kiseline ili saponifikacijom estera R'_2 .

10 Naročito se djeluje natrijem u hidroorganskom miljeu, na primjer u alkoholu kao što je metanol ili u eteru kao stoje dioksan, na temperaturi između 20°C i temperature refluksa reakcione smjese. Može se također primjeniti hidroliza u vodenom klorovodičnom miljeu na temperaturi između 20 i 100°C .

15 Derivat kinolil propil piperidin opće formule (II) ili odgovarajuća kiselina za koju RS predstavlja radikal karboksi, može se pripremiti prema ili analogno metodama niže opisanim u primjerima ili prema ili analogno metodama opisanim u zahtjevu za europski patent EP 30044 ili u međunarodnom zahtjevu WO 99/337635. Intermedijeri derivata kinolil propil piperidin za koje R_4 predstavlja alkenil- $\text{CH}_2\text{O}-$ ili alkinil $-\text{CH}_2\text{O}-$ mogu se dobiti prema analogiji s pripremom intermedijera za koje R_4 je alkiloksi, djelovanjem odgovarajućeg halogeniranog derivata na derivat hidroksilirani kinolein u poziciji -6.

20 Zaštićeni derivat karboksi-2 etil opće formule (II) može se dobiti prema ili analogno metodi opisanoj u međunarodnom zahtjevu WO 99/37635 popraćenju hidrolizom nitrilne skupine i esterifikacijom tako dobivene kiseline, ili se može pripremiti prema ili analogno s metodama niže opisanim u primjerima.

25 Razumijeva se da derivati opće formule (I), (II), (III), ili njihovi polazni intermedijeri mogu postojati u obliku cis i/ili trans na nivou supstituenata u poziciji -3 i -4 piperidina.

Derivati konfiguracije trans mogu se dobiti iz derivata konfiguracije cis prema ili analogijom s metodom opisanom u međunarodnom zahtjevu WO 99/37635.

30 Derivati kinolil propil piperidina opće formule (I) mogu se pročistiti prema potrebi fizičkim metodama kao što su kristalizacija ili kromatografija.

35 S druge strane, razumijeva se da, kad je R'_1 atom vodika a R_1 je hidroksi ili halogen, postoje diastereoizomerski oblici te da diastereoizomerski oblici i njihove smjese ulaze također u okvir ovog izuma. Ove potonje mogu biti odvojene kromatografijom na siliciju ili tekućom kromatografijom visoke performanse (CLHP).

Poznatim metodama, derivati kinolil propil piperidina opće formule (I) mogu se transformirati u adicijske soli s kiselinama. Razumijeva se da te soli također ulaze u okvir ovog izuma.

40 Kao primjeri farmaceutski prihvatljivih adicijskih soli s kiselinama, mogu se citirati soli nastale s mineralnim kiselinama (klorhidrali, bromhidrali, sulfati, nitrati, fosfati) ili s organskim kiselinama (sukcinati, fumarati, tartrati, acetati, propionati, malcati, citrati, metansulfonati, etansulfonati, fenilsulfonati, p.toluensulfonati, izetionati, naftilsulfonati ili kamforsulfonati, ili sa supstitucijskim derivatima tih spojeva).

45 Neki derivati kinolil propil piperidina opće formule (I) koji nose radikal karbosi mogu se transformirati u stanje metalnih soli ili adicijskih soli s dušičnim bazama prema metodama poznatim kao takvima. Te soli ulaze također u okvir ovog izuma. Soli se mogu dobiti djelovanjem neke metalne baze (na primjer alkalne ili alkalno zemljane baze), amonijaka ili amina, na proizvod prema izumu, u odgovarajućem otapalu kao stoje alkohol, eter ili voda ili izmjeničnom reakcijom sa solju organske kiseline. Nakon eventualne koncentracije otopine, nastala sol se taloži, odvaja filtriranjem, dekantiranjem ili liofilizacijom. Kao primjeri farmaceutski prihvatljivih soli mogu se citirati soli s alkalnim metalima (natrij, kalij, litij) ili s alkalnozemljanim metalima (magnezij, kalcij), amcnijeva sol, soli dušičnih baza (etanolamin, dietanolamin, trimetilamin, trietilamin, metilamin, propilamin, diizopropilamin, NN-dimetiletanolamin, benzilamin, dicikloheksilamin, N-benzil- β -fenetilamin, NN'dibenziletildiamin, difenildiamin, benzdilamin, kinin, kolin, arginin, lizin, leucin, dibenzilamin).

55 Derivati kinolil propil piperidina prema izumu su posebno zanimljivi antibakterijski agensi.

60 In vitro, na gram pozitivnim klicama derivati kinolil propil piperidina prema izumu su se pokazali aktivnima u koncentracijama obuhvaćenim između $0,015$ i $4 \mu\text{g/ml}$ primjenjeni na *Staphylococcus aureus* AS5155 otpornom na meticilin, kao i većina među njima u koncentracijama obuhvaćima između $0,06$ i $8 \mu\text{g/ml}$ primjenjeni na *Staphylococcus pneumoniae* IP53146 te u koncentracijama obuhvaćenima između $0,12$ i $64 \mu\text{g/ml}$ primjenjeni na *Enterococcus faecium* ATCC19434 ili H98340I a na gram negativnim klicama, oni se pokazuju aktivnima u koncentracijama obuhvaćenim između $0,12$ i $32 \mu\text{g/ml}$ primijenjeni na *Moraxella catharrhalis* IPA152; in vivo, pokazuju se aktivnima primijenjeni na

eksperimentalne infekcije miša zaraženog sa *Staphylococcus aureus* IP8203 u dozama obuhvaćenima između 10 i 150 mg/kg pol kožno (DC₅₀) i za neke među njima primijenjeni u dozama od 20 i 150 mg/kg oralno.

5 Napokon, proizvodi prema izumu su posebno zanimljivi radi njihove male toksičnosti. Niti jedan od proizvoda ne pokazuje toksičnost primijenjen u dozi od 100 mg/kg potkožno kod miša (2 davanja).

Među proizvodima prema izumu, posebno su zanimljivi derivati kinolil propil kinoleina opće formule (I) za koje:

R₁ je atom vodika ili halogen, ili radikal hidroksi,

R'₁ je atom vodika, a

10 R° je atom vodika, ili pak

R₁ i R° čine zajedno vezu a

R'₁ je atom vodika.

R₂ predstavlja radi kal karboksi ili karboksimetil, a

15 R₃ predstavlja radikal alkil (1 do 6 atoma ugljika) supstituiran s 1 do 3 supstituenta izabrana između halogena, oksa, alkiloksija, alkiltija ili između radikala fenil ili feniltio koji sami mogu nositi 1 do 4 atoma halogena ili između radikala cikloalkil ili cikloalkiltio čiji ciklički dio sadrži 3 do 7 karika, ili između aromatskog radikala heterociklil ili heterocikliltio od 5 do 6 karika koji obuhvaća 1 do 4 heteroatoma izabrana između dušika, kisika ili sumpora i eventualno oni sami supstituirani halogenom, ili R₃ predstavlja radikal propargil supstituiran radikalom fenil koji sam može nositi 1 do 3 supstituenta halogen, ili propargil supstituiran aromatskim radikalom heterociklil od 5 do 6 karika
20 koji obuhvaća 1 do 4 heteroatoma izabrana između dušika, kisika ili sumpora, ili R₃ predstavlja cinamil, ili pak

R₂ predstavlja radikal hidroksimetil, alkiloksikarbonil ili alkiloksikarbonilmetil (čiji alkil dijelovi sadrže 1 do 6 atoma ugljika) a

25 R₃ predstavlja radikal alkil (1 do 6 atoma ugljika) supstituiran aromatskim radikalom heterocikliltio 5 do 6 karika koji obuhvaća 1 do 4 heteroatoma izabrana između dušika, kisika ili sumpora ili R₃ predstavlja radikal propargil supstituiran aromatskim radikalom heterociklil od 5 do 6 karika koji obuhvaća 1 do 4 heteroatoma izabrana između dušika, kisika i sumpora,

a R₄ predstavlja radikal alkil (koji sadrži 1 do 6 atoma ugljika),

30 s tim da su radikali i dijelovi alkil u ravnom ili razgranatom nizu, kao i njihovi diastereoizomerski oblici ili njihove smjese, kao i njihove soli,

a među tim proizvodima, posebno su poželjni sljedeći proizvodi:

- kiselina (3R,4R)-4-[3-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tienil-tio)etil]piperidin-3-octena,
- kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-octena;
- 35 • kiselina (3 R,4R)-4-[3-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tienil-sultanil)etil]piperidin-3-octena;
- kiselina (3R,4R)-1-[2-(3-fluorofenil)tio)etil]-4-[3-hidroksio-(6-metoksi-kinolin-4-il)propil]piperidin-3-octena;
- kiselina (3R,4R)-4-[3-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3,5-tri-fluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilna.

40 Proizvodi citirani u primjerima su naročito poželjni; niže navedeni derivati kinolil propil piperidina su također zanimljivi proizvodi:

- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-fenilbutil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(2-fluorofenil)butil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(3-fluorofenil)butil]piperidin-3-karboksilna
- 45 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(4-fluorofenil)propil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(4-fluorofenil)butil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3-difluorofenil)propil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(2,3-difluorofenil)butil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,6-difluorofenil)propil]piperidin-3-karboksilna
- 50 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(2,6-difluorofenil)butil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3 R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2-klorofenil)propil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(2-klorofenil)butil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-klorofenil)propil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-{3-klorofenil}butil]piperidin-3-karboksilna
- 55 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(4-klorofenil)propil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3 R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(4-klorofenil)butil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3-diklorofenil)butil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(2,3-diklorofenil)butil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,6-diklorofenil)propil]piperidin-3-karboksilna
- 60 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(2,6-diklorofenil)butil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-{6-metoksikinolin-4-il}propil]-1-[3-(2-metilfenil)propil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(2-metilfenil)butil]piperidin-3-karboksilna

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

- | | | |
|----|-------------------------------|---|
| | Kiselina | (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(piridazin-4-il)tioetil]piperidin-3-karboksilni |
| | Kiselina | (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(piridazin-4-il)tiopropil]piperidin-3- |
| | karboksilni | |
| | Kiselina | (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(fenil-prop-2-inil)]piperidin-3-karboksilni |
| 5 | Kiselina | (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2-fluoro-fenil)-prop-2-inil]piperidin-3- |
| | karboksilni | |
| | Kiselina | (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(4-fluoro-fenil)-prop-2-inil]piperidin-3- |
| | karboksilni | |
| | Kiselina | (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2-kloro-fenil)-prop-2-inil]piperidin-3- |
| 10 | karboksilni | |
| | Kiselina | (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-kloro-fenil)-prop-2-inil]piperidin-3- |
| | karboksilni | |
| | Kiselina | (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(4-kloro-fenil)-prop-2-inil]piperidin-3- |
| | karboksilni | |
| 15 | Kiselina | (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2-metil-fenil)-prop-2-inil]piperidin-3- |
| | karboksilni | |
| | Kiselina | (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-metil-fenil)prop-2-inil]piperidin-3- |
| | karboksilni | |
| | Kiselina | (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(4-metil-fenil)prop-2-inil]piperidin-3- |
| 20 | karboksilni | |
| | Kiselina | (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2-trifluorometil-fenil) prop-2-inil]piperidin-3- |
| | karboksilni | |
| | Kiselina | (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-trifluorometil-fenil) prop-2-inil]piperidin-3- |
| | karboksilni | |
| 25 | Kiselina | (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(4-trifluorometil-fenil)prop-2-inil]piperidin-3- |
| | karboksilni | |
| | Kiselina | (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2-metoksi-fenil)prop-2-inil]piperidin-3- |
| | karboksilni | |
| | Kiselina | (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-metoksi-fenil)prop-2-inil]piperidin-3- |
| 30 | karboksilni | |
| | Kiselina | (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(4-metoksi-fenil)prop-2-inil]piperidin-3- |
| | karboksilni | |
| | Kiselina | (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3,4-difluoro-fenil)prop-2-inil]piperidin-3- |
| | karboksilni | |
| 35 | Kiselina | (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,4-difluoro-fenil)prop-2-inil]piperidin-3- |
| | karboksilni | |
| | Kiselina | (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3,4-dikloro-fenil)prop-2-inil]piperidin-3- |
| | karboksilni | |
| | Kiselina | (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3-dikloro-fenil)prop-2-inil]piperidin-3- |
| 40 | karboksilni | |
| | Kiselina | (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,4-dikloro-fenil)-prop-2-inil]piperidin-3- |
| | karboksilni | |
| | Kiselina | (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,4,6-trikloro-fenil)-prop-2-inil]piperidin-3- |
| | karboksilni | |
| 45 | Kiselina | (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3,5-dikloro-fenil)-prop-2-inil]pipendin-3- |
| | karboksilni | |
| | Kiselina | (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(4-kloro-3-fluoro-fenil)-prop-2-inil]piperidin- |
| | 3-karboksilni | |
| | Kiselina | (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-kloro-4-fluoro-fenil)-prop-2-inil]]piperidin- |
| 50 | 3-karboksilni | |
| | Kiselina | (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2-kloro-4-fluoro-fenil)-prop-2-inil]]piperidin- |
| | 3-karboksilni | |
| | Kiselina | (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-kloro-5-fluoro-fenil)-prop-2-inil]]piperidin- |
| | 3-karboksilni | |
| 55 | Kiselina | (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(4-kloro-2-fluoro-fenil)-prop-2-inil]]piperidin- |
| | 3-karboksilni | |
| | Kiselina | (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-fluoro-4-metil-fenil)-prop-2-inil]]piperidin- |
| | 3-karboksilni | |
| | Kiselina | (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(4-kloro-3-trifluorometil-fenil)-prop-2- |
| 60 | inil]]piperidin-3-karbiksilni | |
| | Kiselina | (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2-kloro-4-trifluorometil-fenil)-prop-2- |
| | inil]]piperidin-3-karboksilni | |

- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2-kloro-5-trifluorometil-fenil)-prop-2-inil]piperidin-3-karboksilni
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(5-kloro-2-metoksi-fenil)-prop-2-inil]piperidin-3-karboksilni
- 5 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-prop-2-inil]piperidin-3-karboksilni
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3,5-dimetil-fenil)-prop-2-inil]piperidin-3-karboksilni
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,4-dikloro-6-metil-fenil)-prop-2-inil]piperidin-3-karboksilni
- 10 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(5-kloro-tien-2-il)-prop-2-inil]piperidin-3-karboksilni
- Kiselina (3R,4R)-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-kloro-tien-2-il)-prop-2-inil]piperidin-3-karboksilni
- 15 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(5-metil-tien-2-il)-prop-2-inil]piperidin-3-karboksilni
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-metil-tien-2-il)-prop-2-inil]piperidin-3-karboksilni
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-3-il)-prop-2-inil]piperidin-3-karboksilni
- 20 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(1-metil-pirol-2-il)-prop-2-inil]piperidin-3-karboksilni
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(1-metil-pirol-3-il)-prop-2-inil]piperidin-3-karboksilni
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(1,3-tiazol-2-il)-prop-2-inil]piperidin-3-karboksilni
- 25 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(1,3-tiazol-4-il)-prop-2-inil]piperidin-3-karboksilni
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(1,3-tiazol-5-il)-prop-2-inil]piperidin-3-karboksilni
- 30 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(1-metil-imidazol-2-il)-prop-2-inil]piperidin-3-karboksilni
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-metil-imidazol-4-il)-prop-2-inil]piperidin-3-karboksilni
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-metil-pirazol-4-il)-prop-2-inil]piperidin-3-karboksilni
- 35 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(oksazol-2-il)-prop-2-inil]piperidin-3-karboksilni
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(oksazol-4-il)-prop-2-inil]piperidin-3-karboksilni
- 40 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(oksazol-5-il)-prop-2-inil]piperidin-3-karboksilni
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(piridin-2-il)-prop-2-inil]piperidin-3-karboksilni
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(piridin-3-il)-prop-2-inil]piperidin-3-karboksilni
- 45 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(piridin-4-il)-prop-2-inil]piperidin-3-karboksilni
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(pirimidin-2-il)-prop-2-inil]piperidin-3-karboksilni
- 50 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(pirimidin-4-il)-prop-2-inil]piperidin-3-karboksilni
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(pirimidin-5-il)-prop-2-inil]piperidin-3-karboksilni
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(pirazin-2-il)-prop-2-inil]piperidin-3-karboksilni
- 55 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(piridazin-3-il)-prop-2-inil]piperidin-3-karboksilni
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(piridazin-4-il)-prop-2-inil]piperidin-3-karboksilni
- 60 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-fenilpropen-2-il]piperidin-3-karboksilni
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-fenilbuten-3-il]piperidin-3-karboksilni
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-fenilbutil]piperidin-3-octena

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

- [illegible]

[illegible]

- [illegible]

[illegible]

- [illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

- [illegible]

[illegible]

- | | | |
|----|----------|---|
| | Kiselina | (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3-dikloro-fenil)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en |
| | Kiselina | (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(2,3-dikloro-fenil)butil]-piperidin-3-il}propan-1-en |
| 5 | Kiselina | (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,6-dikloro-fenil)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en |
| | Kiselina | (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(2,6-dikloro-fenil)butil]-piperidin-3-il}propan-1-en |
| 10 | Kiselina | (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2-metil-fenil)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en |
| | Kiselina | (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(2-metil-fenil)butil]-piperidin-3-il}propan-1-en |
| | Kiselina | (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[5-(2-metil)fenil]pentil}-piperidin-3-il}propan-1-en |
| 15 | Kiselina | (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-metil-fenil)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en |
| | Kiselina | (3R ₃ R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(3-metil-fenil)butil]-piperidin-3-il}propan-1-en |
| 20 | Kiselina | (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(4-metil-fenil)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en |
| | Kiselina | (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-{4-metilfenil}butil]-piperidin-3-il}propan-1-en |
| | Kiselina | (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2-metoksi-fenil)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en |
| 25 | Kiselina | (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-{6-metoksikinolin-4-il}propil]-1-[4-(2-metoksi-fenil)butil]-piperidin-3-il}propan-1-en |
| | Kiselina | (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-metoksi-fenil)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en |
| 30 | Kiselina | (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(2-metoksi-fenil)butil]-piperidin-3-il}propan-1-en |
| | Kiselina | (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(4-metoksi-fenil)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en |
| | Kiselina | (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(4-metoksi-fenil)butil]-piperidin-3-il}propan-1-en |
| 35 | Kiselina | (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2-trifluoro-metilfenil)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en |
| | Kiselina | (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(2-trifluoro-metilfenil)butil]-piperidin-3-il}propan-1-en |
| 40 | Kiselina | (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-trifluoro-metilfenil)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en |
| | Kiselina | (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(3-trifluoro-metilfenil)butil]-piperidin-3-il}propan-1-en |
| | Kiselina | (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(4-trifluoro-metilfenil)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en |
| 45 | Kiselina | (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(4-trifluoro-metilfenil)butil]-piperidin-3-il}propan-1-en |
| | Kiselina | (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-feniltio-etil]-piperidin-3-il}propan-1-en |
| | Kiselina | (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-{6-metoksikinolin-4-il}propil]-1-[3-feniltio-propil]-piperidin-3-il}propan-1-en |
| 50 | Kiselina | (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-fluoro-feniltio)etil]-piperidin-3-il}propan-1-en |
| | Kiselina | (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2-fluoro-feniltio)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en |
| | Kiselina | (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-fluoro-feniltio)etil]-piperidin-3-il}propan-1-en |
| 55 | Kiselina | (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-fluoro-feniltio)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en |
| | Kiselina | (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(4-fluoro-feniltio)etil]-piperidin-3-il}propan-1-en |
| 60 | Kiselina | (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(4-fluoro-feniltio)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en |

[illegible]

- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(4-metoksi-feniltio)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[ciklopropil-metil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 5 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(ciklopropil)etil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[ciklobutilmetil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(ciklobutil)etil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 10 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[ciklopentil-metil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(ciklopentil)etil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[cikloheksil-metil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 15 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(cikloheksil)etil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(ciklopropiltio)etil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 20 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(ciklopropiltio)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(ciklobutiltio)etil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(ciklobutiltio)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 25 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(ciklopentiltio)etil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(ciklopentiltio)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 30 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(cikloheksiltio)etil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(cikloheksiltio)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-metiltioetil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 35 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-metiltiopropil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-etiltioetil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-etiltiopropil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(n-propiltio)etil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 40 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(n-propiltio)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(n-butiltio)etil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 45 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(n-butiltio)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-2-il)-propil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(tien-2-il)butil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 50 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(tien-2-il)tioetil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-2-il)tiopropil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 55 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(5-kloro-tien-2-il)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(5-kloro-tien-2-il)butil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(5-kloro-tien-2-il)tioetil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 60 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(5-kloro-tien-2-il)tiopropil]-piperidin-3-il}propan-1-en

- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-klorotien-2-il)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(3-kloro-tien-2-il)butil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 5 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-kloro-tien-2-il)tioetil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-kloro-tien-2-il)tiopropil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 10 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-5-metil-den-2-il]propil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(5-metil-tien-2-il)butil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(5-metil-tien-2-il)tioetil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 15 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(5-metil-tien-2-il)tiopropil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksiidnolin-4-il)propil]-1-[3-(3-metil-den-2-il)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(3-metil-tien-2-il)butil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 20 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-metil-tien-2-il)tioetil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-metil-tien-2-il)tiopropil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 25 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-3-il)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(tien-3-il)butil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(tien-3-il)tioetil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 30 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-3-il)tiopropil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(fur-2-il)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(fur-2-il)butil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 35 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(fur-2-il)tioetil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(fur-2-il)tiopropil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 40 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(fur-3-il)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(fur-3-il)butil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(fur-3-il)tioetil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 45 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(fur-3-il)tiopropil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(1-metil-pirol-2-il)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 50 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(1-metil-pirol-2-il)butil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(1-metil-pirol-2-il)tioetil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(1-metil-pirol-2-il)tiopropil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 55 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(1-metil-pirol-2-il)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(1-metil-pirol-3-il)butil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 60 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(1-metil-pirol-3-il)tioetil]-piperidin-3-il}propan-1-en

- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(1-metil-pirol-3-il)tiopropil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tiazol-2-il)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 5 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(tiazol-2-il)butil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(tiazol-2-il)tioetil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tiazol-2-il)tiopropil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 10 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(1-metil-imidazol-2-il)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(1-metil-imidazol-2-il)butil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 15 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(1-metil-imidazol-2-il)tioetil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(1-metil-imidazol-2-il)tiopropil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-metil-imidazol-4-il)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 20 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(3-metil-imidazol-4-il)butil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-metilimidazol-4-il)tioetil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 25 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-metilimidazol-4-il)tiopropil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-metil-pirazol-4-il)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(3-metil-pirazol-4-il)butil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 30 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-metil-pirazol-4-il)tioetil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-metil-pirazol-4-il)tiopropil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 35 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(oksazol-2-il)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(oksazol-2-il)butil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(oksazol-2-il)tioetil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 40 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(oksazol-2-il)tiopropil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(piridin-2-il)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 45 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(piridin-2-il)butil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(piridin-2-il)tioetil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(piridin-2-il)tiopropil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 50 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(piridin-3-il)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(piridin-3-il)butil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 55 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(piridin-3-il)tioetil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(piridin-3-il)tiopropil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(piridin-4-il)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 60 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(piridin-4-il)butil]-piperidin-3-il}propan-1-en

- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[5-(piridin-4-il)pentil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(piridin-4-il)tioetil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 5 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(piridin-4-il)tiopropil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(pirimidin-2-il)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(pirimidin-2-il)butil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 10 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(pirimidin-2-il)tioetil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(pirimidin-2-il)tiopropil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 15 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(pirimidin-4-il)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(pirimidin-4-il)butil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(pirimidin-4-il)tioetil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 20 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(pirimidin-4-il)tiopropil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(pirimidin-5-il)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 25 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(pirimidin-5-il)butil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(pirimidin-5-il)tioetil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(pirimidin-5-il)tiopropil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 30 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(pirazin-2-il)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(pirazin-2-il)butil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 35 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(pirazin-2-il)tioetil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(pirazin-2-il)tiopropil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- »Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(piridazin-3-il)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 40 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(piridazin-3-il)butil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(piridazin-3-il)tioetil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 45 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(piridazin-3-il)tiopropil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(piridazin-4-il)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(piridazin-4-il)butil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 50 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(piridazin-4-il)tioetil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(piridazin-4-il)tiopropil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 55 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-fenil-prop-2-inil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2-fluoro-fenil)-prop-2-inil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-fluoro-fenil)-prop-2-inil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 60 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(4-fluoro-fenil)-prop-2-inil]-piperidin-3-il}propan-1-en

[illegible]

- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,4-dikloro-6-metil-fenil)-prop-2-inil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(lien-2-ii)-prop-2-inil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 5 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(5-kloro-tien-2-il)-prop-2-inil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-kloro-tien-2-il)-prop-2-inil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 10 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(5-metil-tien-2-il)-prop-2-inil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-metil-tien-2-il)-prop-2-inil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-3-il)-prop-2-inil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 15 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(1-metil-pirol-2-il)-prop-2-inil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(1-metil-pirol-3-il)-prop-2-inil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 20 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tiazol-2-il)-prop-2-inil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tiazol-4-il)-prop-2-inil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tiazol-5-il)-prop-2-inil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 25 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(1-metil-imidazol-2-il)-prop-2-inil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-metil-imidazo-4-il)-prop-2-inil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-metil-pirazol-4-il)-prop-2-inil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 30 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(oksazol-2-il)-prop-2-inil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(oksazol-4-il)-prop-2-inil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 35 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(oksazol-5-il)-prop-2-inil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(piridin-2-il)-prop-2-inil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)pn]pil]-1-[3-(piridin-3-il)-prop-2-inil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 40 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(piridin-4-il)-prop-2-inil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(pirimidin-2-il)-prop-2-inil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 45 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(pirimidin-4-il)-prop-2-inil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(pirimidin-5-il)-prop-2-inil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(pirazin-2-il)-prop-2-inil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 50 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(piridazin-3-il)-prop-2-inil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(piridazin-4-il)-prop-2-inil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- 55 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-fenilpropil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-fenilbutil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2-fluorofenil)propil]-piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(2-fluorofenil)butil]piperidin-3-il}propan-1-en
- 60 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-fluorofenil)propil]piperidin-3-il}propan-1-en

[illegible]

- [illegible]

[illegible]

Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(tien-2-il)tioetil]piperidin-3-il}propan-1-en

Kiseline (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-2-il)tiopropil]piperidin-3-il}propan-1-en

5 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(5-kloro-tien-2-il)propil]piperidin-3-il}propan-1-en

Kiseline (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikolin-4-il)propil]-1-[4-(5-kloro-tien-2-il)butil]piperidin-3-il}propan-1-en

Kisela (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(5-kloro-tien-2-il)tioetil]piperidin-3-il}propan-1-en

10 Kisilina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(5-kloro-tien-2-il)tiopropil]piperidin-3-il}propan-1-en

Kisilina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-kloro)-tien-2-il)propil]piperidin-3-il}propan-1-en

15 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(3-kloro-tien-2-il)butil]piperidin-3-il}propan-1-en

Kiselinä (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-kloro-tien-2-il)tioetil]piperidin-3-il}propan-1-en

Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-kloro-tien-2-il)tiopropil]piperidin-3-il}propan-1-en

20 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikolin-4-il)propil]-1-[3-(5-metil-tien-2-il)propil]piperidin-3-il}propan-1-ol

Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-iluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(5-metil-tien-2-il)butil]piperidin-3-il}propan-1-en

25 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(5-metil-tien-2-il)tioetil]piperidin-3-il}propan-1-en

Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(5-metil-tien-2-il)tiopropil]piperidin-3-il}propan-1-en

Kisilina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-metil-tien-2-il)propil]piperidin-3-il}propan-1-en

30 Kiselina (3R,4R)-3-
-il)propan-1-en {4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(3-metil-tien-2-il)butil]piperidin-3-

Kisilina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-metil-tien-2-il)tioetil]piperidin-3-il}propan-1-en

35 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-metil-tien-2-il)tiopropil]piperidin-3-il}propan-1-en

Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-3-il)propil]piperidin-3-il}propan-1-en
Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(tien-3-il)butil]piperidin-3-il}propan-1-en

Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(tien-3-il)tioetil]piperidin-3-il}propan-1-en
Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-3-il)tiopropil]piperidin-3-il}propan-1-

40 en
Kisilina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(fur-2-il)propil]piperidin-3-il}propan-1-en

Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(fur-2-il)butil]piperidin-3-il} propan-1-en
Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(fur-2-il)tioetil]piperidin-3-il} propan-1-en

Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(fur-2-il)tiopropil]piperidin-3-il}propan-1-en

Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(fur-3-il)propil]piperidin-3-il}propan-1-en
Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(fur-3-il)butil]piperidin-3-il}propan-1-en

Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(fur-3-il)tiotetil]piperidin-3-il} propan-1-en
Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(fur-3-il)tiopropil]piperidin-3-il} propan-1-

Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(1-metil-pirol-2-il)propil]piperidin-3-

Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(1-metil-pirol-2-il)butil]piperidin-3-il}propan-1-en

Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(1-metil-pirol-2-il)tioetil]piperidin-3-

Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(1-metil-pirol-2-il)tiopropil]piperidin-3-

Kiselina (3R,4R)-O-{4-[HR,S]-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil}-1-[3-(1-metil-pirol-2-il)propil]piperidin-3-

60 il}propan-1-en
Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(1-metil-pirol-3-il)butil]piperidin-3-

il}propan-1-en

- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(1-metil-pirol-3-il)tioetil]piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(1-metil-pirol-3-il)tiopropil]piperidin-3-il}propan-1-en
- 5 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tiazol-2-il)propil]piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(tiazol-2-il)butil]piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(tiazol-2-il)tioetil]piperidin-3-il}propan-1-en
- 10 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tiazol-2-il)tiopropil]piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(1-metil-imidazol-2-il)propil]piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(1-metil-imidazol-2-il)butil]piperidin-3-il}propan-1-en
- 15 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(1-metil-imidazol-2-il)tioetil]piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(1-metil-imidazol-2-il)tiopropil]piperidin-3-il}propan-1-en
- 20 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-metil-imidazol-4-il)propil]piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(3-metil-imidazol-4-il)butil]piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-metil-imidazol-4-il)tioetil]piperidin-3-il}propan-1-en
- 25 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-metil-imidazol-4-il)tiopropil]piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-metil-pirazol-4-il)propil]piperidin-3-il}propan-1-en
- 30 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(3-metil-pirazol-4-il)butil]piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-metil-pirazol-4-il)tioetil]piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-metil-pirazol-4-il)tiopropil]piperidin-3-il}propan-1-en
- 35 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(oksazol-2-il)propil]piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(oksazol-2-il)butil]piperidin-3-il}propan-1-en
- 40 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(oksazol-2-il)tioetil]piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(oksazol-2-il)tiopropil]piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(piridin-2-il)propil]piperidin-3-il}propan-1-en
- 45 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(piridin-2-il)butil]piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(piridin-2-il)tioetil]piperidin-3-il}propan-1-en
- 50 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(piridin-2-il)tiopropil]piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(pindin-3-il)propil]piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(piridin-3-il)butil]piperidin-3-il}propan-1-en
- 55 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(piridin-3-il)tioetil]piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(piridin-3-il)tiopropil]piperidin-3-il}propan-1-en
- 60 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(piridin-4-il)propil]piperidin-3-il}propan-1-en

- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(piridin-4-il)butil]piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[5-(piridin-4-il)pentil]piperidin-3-il}propan-1-en
- 5 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(piridin-4-il)tioetil]piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(piridin-4-il)tiopropil]piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(pirimidin-2-il)propil]piperidin-3-il}propan-1-en
- 10 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(pirimidin-2-il)butil]piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(pirimidin-2-il)tioetil]piperidin-3-il}propan-1-en
- 15 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(pirimidin-2-il)tiopropil]piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(pirimidin-4-il)propil]piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(pirimidin-4-il)butil]piperidin-3-il}propan-1-en
- 20 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(pirimidin-4-il)tioetil]piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(pirimidin-4-il)tiopropil]piperidin-3-il}propan-1-en
- 25 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(pirimidin-5-il)propil]piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(pirimidin-5-il)butil]piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(pirimidin-5-il)tioetil]piperidin-3-il}propan-1-en
- 30 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(pirimidin-5-il)tiopropil]piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(pirazin-2-il)propil]piperidin-3-il}propan-1-en
- 35 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(pirazin-2-il)butil]piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(pirazin-2-il)tioetil]piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(pirazin-3-il)tiopropil]piperidin-3-il}propan-1-en
- 40 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(piridazin-3-il)propil]piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(piridazin-3-il)butil]piperidin-3-il}propan-1-en
- 45 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(piridazin-3-il)tioetil]piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(piridazin-3-il)tiopropil]piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(piridazin-4-il)propil]piperidin-3-il}propan-1-en
- 50 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(piridazin-4-il)butil]piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(piridazin-4-il)tioetil]piperidin-3-il}propan-1-en
- 55 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(piridazin-4-il)tiopropil]piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-fenil-prop-2-inil]piperidin-3-il}propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2-fluoro-fenil)-prop-2-inil]piperidin-3-il}propan-1-en
- 60 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-{3-fluoro-fenil}prop-2-inil]piperidin-3-il}propan-1-en

[illegible]

- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-{6-metoksikinolin-4-il}propil]-1-[3-(3,5-dimetil-fenil)prop-2-inil]piperidin-3-il} propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-{6-metoksikinolin-4-il}propil]-1-[3-(2,4-dikloro-6-metil-fenil)prop-2-inil]piperidin-3-il} propan-1-en
- 5 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-il} propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(5-kloro-tien-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-il} propan-1-en
- 10 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-kloro-tien-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-il} propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(5-metil-tien-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-H} propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-metil-tien-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-il} propan-1-en
- 15 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-3-il)prop-2-inil]piperidin-3-il} propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(1-metil-pirol-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-il} propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(1-metil-pirol-3-il)prop-2-inil]piperidin-3-il} propan-1-en
- 20 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tiazol-2-il-prop-2-inil]piperidin-3-il} propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tiazol-4-il)prop-2-inil]piperidin-3-il} propan-1-en
- 25 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tiazol-4-il)prop-2-inil]piperidin-3-il} propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(1-metil-imidazol-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-il} propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-metil-imidazol-4-il)prop-2-inil]piperidin-3-il} propan-1-en
- 30 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-metil-pirazol-4-il)prop-2-inil]piperidin-3-il} propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(oksazol-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-il} propan-1-en
- 35 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(oksazol-4-il)prop-2-inil]piperidin-3-il} propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)prbpil]-i-[3-(oksazol-5-il)prop-2-inil]piperidin-3-il} propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(piridin-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-il} propan-1-en
- 40 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(piridin-3-il)prop-2-inil]piperidin-3-il} propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(piridin-4-il)prop-2-inil]piperidin-3-il} propan-1-en
- 45 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(pirimidin-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-il} propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(pirimidin-4-il)prop-2-inil]piperidin-3-il} propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(pirimidin-5-il)prop-2-inil]piperidin-3-il} propan-1-en
- 50 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(pirazin-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-il} propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(piridazin-3-il)prop-2-inil]piperidin-3-il} propan-1-en
- 55 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(piridazin-4-il)prop-2-inil]piperidin-3-il} propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-fenilpropen-2-il]piperidin-3-il} propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-fenilbuten-3-il]piperidin-3-il} propan-1-en
- Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-{R,S}-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-fenil-propen-2-il]piperidin-3-il} propan-1-en
- 60 Kiselina (3R,4R)-3-{4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-fenilbuten-3-il]piperidin-3-il} propan-1-en

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksiklinolin-4-il)propil]-1-[3-irifluorometoksi-fenil]-prop-2-inil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-fluoro-3-fenilpropil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metofeikinolin-4-il)propil]-1-[4-fluoro-4-fenilbutil]piperidin-3-karboksilna
- 5 kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3,5-difluorofeniltio)propil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2,5-difluorofeniltio) etil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)piopil]-1-[3-(2,5-difluorofeniltio)propil]piperidin-3-karboksilna
- 10 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2,3,4,6-tetrafluorofeniltio)etil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3,4,6-tetrafluorofeniltio)propil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-fluoro-5-klorofeniltio)etil]piperidin-3-karboksilna
- 15 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-fluoro-5-klorofeniltio)propil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-trifluorometoksifeniltio) etil]piperidin-3-karboksilna
- 20 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-trifluorometoksifeniltio)propil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-cijanofeniltio) etil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-cijanofeniltio)propil]piperidin-3-karboksilna
- 25 Kiselina (3R,4R)-4-[3KR₃)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(piridin-2-il)tiopropil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-fluoropiridin-2-il)tioetil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-fluoropiridin-2-il)tiopropil]piperidin-3-karboksilna
- 30 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(cikioheptiltio)propil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tertbutiltio)propil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)prx]pil]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-fenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilna
- 35 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3,6-trifluoro-fenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2-cijano-3-fluoro-fenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilna
- 40 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-2-cijano-3-fluoro-fenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-acetamido-5-fluoro-fenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-trifluorometoksi-fenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilna
- 45 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-fluoro-3-fenilpropil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-fluoro-4-fenilbutil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fliiuro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3,5-difluorofeniltio) etil]piperidin-3-karboksilna
- 50 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3,5-difluorofeniltio)propil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2,5-difluorofeniltio)etil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,5-difluorofeniltio)propil]piperidin-3-karboksilna
- 55 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2,3,4,6-tetrafluorofeniltio)etil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3,4,6-tetrafluorofeniltio)propil]piperidin-3-karboksilna
- 60 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-fluoro-5-klorofeniltio)etil]piperidin-3-karboksilna

- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-fluoro-5-klorofeniltio)propil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-trifluorometoksifeniltio)etil]piperidin-3-karboksilna
- 5 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-trifluorometoksifeniltio)propil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-cijanofeniltio)etil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propirj-1-[3-(3-cijanofeniltio)propil]piperidin-3-karboksilna
- 10 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(piridin-2-il)tioetil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(piridin-2-il)tiopropil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-fluoropiridin-2-il)tioetil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-fluoropiridin-2-il)tiopropil]piperidin-3-karboksilna
- 15 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(cikloheptiltio)etil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(cikloheptiltio)propil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(tertbutiltio)etil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tertbutiltio)propil]piperidin-3-karboksilna
- 20 Kiselina (3R,4R)-4-[3-R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3-difluoro-fenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,5-difluoro-fenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3,5-difluoro-fenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilna
- 25 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,6-difluoro-fenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-fenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilna
- 30 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propin-1-[3-(2,3,6-trifluoro-fenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2-cijano-3-fluoro-fenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-cijano-6-fluoro-fenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilna
- 35 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-trifluorometoksi-fenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikiholin-4-il)propil]-1-[3-fluoio-3-fenilpropil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-fluoro-4-fenilbutil]piperidin-3-octena
- 40 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3,5-difluoro-feniltio)etil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3,5-difluoro-feniltio)propil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2,5-difluoro-feniltio)etil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,5-difluoro-feniltio)propil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2,3,4,6-tetrafluoro-feniltio)etil]piperidin-3-octena
- 45 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3,4,6-tetrafluoro-feniltio)propil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-fluoro-5-kloro-feniltio)etil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-fluoro-5-kloro-feniltio)propil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-trifluoro-metoksifeniltio)etil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propirj-1-[3-(3-trifluoro-metoksifeniltio)propil]piperidin-3-octena
- 50 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-cijanofeniltio-feniltio)etil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-cijano-teniltio)propil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(piridin-2-il)tioetil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(piridin-2-il)tio-propil]piperidin-3-octena ,
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin^4-il)propil]-1-[2-[3-fluoropiridin-2-il)tio-etil]piperidin-3-octena
- 55 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-fluoropiridin-2-il)tio-propil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(cikloheptiltio)etil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(cikloheptiltio)propil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(tertbutiltio)edi]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tertbutiltio)propil]piperidin-3-octena
- 60 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3-difluoro-fenil)-prop-2-inil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,5-difluoro-fenil)-prop-2-inil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,6-difluoro-fenil)-prop-2-inil]piperidin-3-octena

- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-fenil)-prop-2-inil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3,6-trifluoro-fenil)-prop-2-inil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2-cijano-fluoro-fenil)-prop-2-inil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2-cijano-3-fluoro-fenil)-prop-2-inil]piperidin-3-octena
- 5 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(trifluorometoksi-fenil)-prop-2-inil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-fluoro-3-fenilpropil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-tluon)-4-fenilbutil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3,5-difluorofeniltio)etil]piperidin-3-octena
- 10 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3,5-difluorofeniltio)propil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2,5-difluorofeniltio)etil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,5-difluorofeniltio)propil]piperidin-3-octena
- 15 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2,3,4,6-tetrafluorofeniltio) etil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3,4,6-tetrafluorofeniltio)propil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-fluoro-5-klorofeniltio)etil]piperidin-3-octena
- 20 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-fluoro-5-klorofeniltio)propil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-trifluorometoksifeniltio) etil]piperidin-3-octena
- 25 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-trifluorometoksifeniltio)propil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-cijanofeniltio)etil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-cijanofeniltio)propil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(piridin-2-il)tioetil]piperidin-3-octena
- 30 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(piridin-2-il)tiopropil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-fluoropiridin-2-il)tioetil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-fluoropiridin-2-il)tiopropil]piperidin-3-octena
- 35 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(cikloheptiltio)etil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(cikloheptiltio)propil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(tertbutiltio)etil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tertbutiltio)propil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3-difluoro-fenil)-prop-2-inil]piperidin-3-octena
- 40 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,5-difluoro-fenil)-prop-2-inil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3,5-difluoro-fenil)-prop-2-inil]piperidin-3-octena
- 45 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,6-difluoro-fenil)-prop-2-inil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-fenil)-prop-2-inil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3,6-trifluoro-fenil)-prop-2-inil]piperidin-3-octena
- 50 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2-cijano-3-fluoro-fenil)-prop-2-inil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-cijano-6-fluoro-fenil)-prop-2-inil]piperidin-3-octena
- 55 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-trifluorometoksi-fenil)-prop-2-inil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-fluoro-3-fenilpropil]-prop-2-inil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-fluoro-4-fenilbutil)-prop-2-inil]piperidin-3-octena
- 60 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3,5-difluorofeniltio)etil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3,5-difluorofeniltio)propil]piperidin-3-octena

- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2,5-difluorofeniltio)etil]piperidin-3-octena
 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,5-difluorofeniltio)propil]piperidin-3-octena
 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2,3,4,6-tetrafluorofeniltio)etil]piperidin-3-octena
 5 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3,4,6-tetrafluorofeniltio)propil]piperidin-3-octena
 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-fluoro-5-klorofeniltio)etil]piperidin-3-octena
 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-fluoro-5-klorofeniltio)propil]piperidin-3-octena ;
 10 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-trifluorometoksifeniltio)etil]piperidin-3-octena
 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-trifluorometoksifeniltio)propil]piperidin-3-octena
 15 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-cijanofeniltio)etil]piperidin-3-octena
 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-cijanofeniltio)propil]piperidin-3-octena
 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(piridin-2-il)tioetil]piperidin-3-octena
 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(piridin-2-il)tiopropil]piperidin-3-octena
 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-fluoropiridin-2-il)tioetil]piperidin-3-octena
 20 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-fluoropiridin-2-il)tiopropil]piperidin-3-octena
 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(cikloheptiltio)etil]piperidin-3-octena
 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(cikloheptiltio)propil]piperidin-3-octena
 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(tertbutiltio)etil]piperidin-3-octena
 25 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tertbutiltio)propil]piperidin-3-octena
 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3-difluoro-fenil)-prop-2-inil]piperidin-3-octena
 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,5-difluoro-fenil)-prop-2-inil]piperidin-3-octena
 30 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3,5-difluoro-fenil)-prop-2-inil]piperidin-3-octena
 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,6-difluoro-fenil)-prop-2-inil]piperidin-3-octena
 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-fenil)-prop-2-inil]piperidin-3-octena
 35 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3,6-trifluoro-fenil)-prop-2-intl]piperidin-3-octena
 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(cijano-3-fluoro-fenil)-prop-2-inil]piperidin-3-octena
 40 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(cijano-6-fluoro-fenil)-prop-2-inil]piperidin-3-octena
 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-trifluoro-metoksi-fenil)-prop-2-inil]piperidin-3-octena
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3,5-difluoro-feniltio)etil]piperidin
 45 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3,5-difluoro-feniltio)propil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2,5-difluoro-feniltio)etil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,5-difluoro-feniltio)propil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2,3,4,6-tetrafluorofeniltio)etil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3,4,6-tetrafluorofeniltio)propil]piperidin
 50 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-fluoro-5-klorofeniltio)etil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-fluoro-5-klorofeniltio)propil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-trifluoro-metoksifeniltio)etil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-trifluoro-metoksifeniltio)propil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-cijano-feniltio)etil]piperidin
 55 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-cijano-feniltio)propil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(piridin-2-il)tioetil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(piridin-2-il)tiopropil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-fluoropiridin-2-il)tioetil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-fluoropiridin-2-il)tiopropil]piperidin
 60 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(cikloheptiltio)etil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(cikloheptiltio)propil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(tertbutiltio)etil]piperidin

- (3R,4R)-3-hidroksimetil-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tertbutiltio)propil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3-difluoro-fenil)-prop-2-inil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,5-difluoro-fenil)-prop-2-inil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3,5-difluoro-fenil)-prop-2-inil]piperidin
 5 (3R,4R)-3-hidroksimetil-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,6-difluoro-fenil)prop-2-inil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-fenil)prop-2-inil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3,6-trifluoro-fenil)prop-2-inil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2-cijano-3-fluoro-fenil)-prop-2-inil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-cijano-6-fluoro-fenil)prop-2-inil]piperidin
 10 (3R,4R)-3-hidroksimetil-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(cijano-6-fluoro-fenil)prop-2-inil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(trifluorometoksi-fenil)prop-2-inil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3,5-difluorofeniltio)etil]
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-hidriksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3,5difluorofeniltio)propil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-hidriksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2,5-difluorofeniltio)etil]piperidin
 15 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-hidriksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,5-difluorofeniltio)propil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-hidriksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2,3,4,6-tetrafluorofeniltio)etil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2,3,4,6-tetrafluorofeniltio)propil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil4-[3-(R,S)-hidriksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2,3-fluoro-5-klorofeniltio) etil]
 20 piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-hidriksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-fluoro-5-klorofeniltio)propil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-hidriksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-trifluorometoksifeniltio)etil]piperidin
 25 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-hidriksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-trifluorometoksifeniltio)propil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-hidriksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-cijanofeniltio) etil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-hidriksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-cijanofeniltio)propil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-hidriksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(piridin-2-il)tioetil]piperidin
 30 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-hidriksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(piridin-2-il)tiopropil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-hidriksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-fluoropiridin-2-il)tioetil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-hidriksi 3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-fluoropiridin-2-il)tiopropil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(ciklohepttoltio)etil]piperidin
 35 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil](ciklohepttoltio)propil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tertbutiltio)etil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-[3-(terbutiltio)propil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3-difluoro-fenil)-prop-2-inil]piperidin
 40 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,5-difluoro-fenil)-prop-2-inil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3,5-difluoro-fenil)-prop-2-inil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,6-difluoro-fenil)-prop-2-inil]piperidin
 45 (3R,4R)-3-hidroksimetil4-[3-(R,S)-hidroksi-3-6-itetoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-fenil)-prop-2-inil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3,6-trifluoro-fenil)-prop-2-inil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil^[3KR,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2-cijano-3-fluoro-fenil)-prop-2-inil]piperidin
 50 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(cijano-6-fluoro-fenil)-prop-2-inil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)popil]-[3-trifluorometoksi-fenil)-prop-2-inil]piperidin
 55 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3,5-difluorofeniltio)etil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3,5-difluorofeniltio)propil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2,5-difluorofeniltio)etil]piperidin
 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin/4-il)propil]-1-[3-(2,5-difluorofeniltio)propil]piperidin
 60 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin/4-il)propil]-1-[2-(2,3,4,6-tetrafluorofemltio)etil]piperidin

- (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3,4,6-tetrafluorofeniltio)propil] piperidin
- (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-fluoro-5-klorofeniltio)etil]piperidin
- (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-fluoro-5-klorofeniltio)propil] piperidin
- 5 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-trifluorometoksifeniltio)etil] piperidin
- (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-trifluorometoksifeniltio)propil] piperidin
- 10 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-cijanofeniltio)etil]piperidin
- (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-cijanofeniltio)propil]piperidin
- 3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(piridin-2-il)tioetil]piperidin
- (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(piridin-2-il)tiopropil]piperidin
- (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-fluoropiridin-2-il)tioetil]piperidin
- 15 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-fluoropiridin-2-il)tiopropil]piperidin
- (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(cikloheptiltio)etil]piperidin
- (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(cikloheptiltio)propil]piperidin
- (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[(tertbutiltio)etil]piperidin
- (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tertbutiltio)propil]piperidin
- 20 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3-difluoro-fenil)-prop-2-inil] piperidin
- (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,5-difluoro-fenil)-prop-2-inil] piperidin
- (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3,5-difluoro-fenil)-prop-2-inil] piperidin
- 25 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,6-difluoro-fenil)-prop-2-inil] piperidin
- (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-fenil)-prop-2-inil] piperidin
- 30 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3,6-trifluoro-fenil)-prop-2-inil] piperidin
- (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2-cijano-3-fluoro-fenil)-prop-2-inil] piperidin
- (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(cijano-6-fluoro-fenil)-prop-2-inil] piperidin
- 35 (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(trifluorometoksi-fenil)-prop-2-inil] piperidin
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(6-fluoropiridin-2-il)tioetil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(6-fluoropiridin-2-il)tiopropil]piperidin-3-karboksilna
- 40 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(6-fluoropiridin-2-il)tioetil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(6-fluoropiridin-2-il)tiopropil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(6-fluoropiridin-2-il)tioetil]piperidin-3-karboksilna
- 45 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(6-fluoropiridin-2-il)tiopropil]piperidin-3-karboksilna
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(6-fluoropiridin-2-il)tioetil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(6-fluoropiridin-2-il)tiopropil]piperidin-3-octena
- 50 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(6-fluoropiridin-2-il)tioetil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(6-fluoropiridin-2-il)tiopropil]piperidin-3-octena
- Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(6-fluoropiridin-2-il)tioetil]piperidin-3-octena
- 55 Kiselina (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(6-fluoropiridin-2-il)tiopropil]piperidin-3-octena

Slijedeći primjeri dani nelimitativno ilustriraju ovaj izum

Primjer 2

Diklorhidrat (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il) propil]-1-[3-(tien-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilne kiseline

- 5 Otopini od 0,185 g (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(prop-2-mil)piperidin-3-karboksilne kiseline u 4 cm³ bezvodnog dimetilformamida, doda se uz mućkanje 0,057 cm³ 2-jodotiofena i 1,42 cm³ trietilamina, zatim 0,038 g paladijevog tetrakisa (trifenilfosfin) i 0,019 g bakrenastog jodida.

- 10 Otopina se mućka tijekom 20 sati na temperaturi od oko 20°C. Reakcionoj smjesi se doda 75 cm³ etil acetata i 75 cm³ vode. Nakon mućkanja smjese, vodena faza se dekantira, zatim neutralizira na pH 6 dodavanjem vodene otopine klorovodične kiseline 0,1 N. Vodena faza se ekstrahira s 50 cm³ etil acetata; ekstrakt se pere s 2 puta 75 cm³ zasićene vodene otopine natrijevog klorida. Organska otopina se suši na magnezijevom sulfatu, filtrira, zatim miješa pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 40°. Dobije se 0,090 g ulja žute boje, koje se pročisti kromatografijom na koloni silikagela (granulometrije 20-45 µ; promjera 1 cm; visine 30 cm), eluira se pod tlakom od 50 kPa dušika, smjesom diklorometan-metanola (92/8 u volumenima), a frakcije od 50 cm³ se pakuje. Frakcije 12 do 15 se spoje, koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 40°C. Dobiveno ulje se povraća s 1 cm³ klorovodičnog dioksana 4N. Nakon koncentracije u istim uvjetima kao prethodno, i povrata taloga u 10 cm³ dietil etera, nakon filtriranja, sakupi se 0,030 diklorhidrata (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilne kiseline, u obliku krute bijele tvari.
- 20 Spetar R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ u ppm) : od 1,15 do 2,10 i od 3,00 do 3,65 (mts : 14H); 3,98 (s : 3H); od 4,25 do 4,55 (mf: 2H); 7,16 (dd, J = 5 i 3 Hz: 1H); od 7,40 do 7,60 (mt: 4H); 7,75 (d široki, J = 5 Hz: 1H); 7,96 (mt: 1H); 8,79 (mt: 1H); od 10,50 do 10,70 (mf rašireni: 1H); od 12,85 do 13,15 (mf rašireni: 1H).

- (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(prop-2-inil)piperidin-3-karboksilna kiselina se može pripremiti na sljedeći način:
- 25 0,3 g (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(prop-2-inil) u 3 cm³ dioksana i 1,48 cm³ natrija, N se zagrijava, uz mućkanje, na temperaturi od oko 70°C tijekom 17 sati. Reakciona smjesa, se koncentrira pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 50°C. Dobivenom krutom talogu, doda se, 1,48 cm normalne vodene klorovodne kiseline, zatim 10 cm³ vode. Dobivena otopina se ekstrahira s 5 puta 20 cm³ diklorometana. Organski ekstrakti se spoje, zatim koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa). Dobije se 0,189 g (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(prop-2-inil)piperidin-3-karboksilne kiseline, u obliku meringe bijele boje.
- 30

- (3R,4R)-3-[3-(6-metoksikinolin-4-il)-1-(prop-2-inil)piperidin-3-karboksilat -prop-2-inil može se pripremiti na sljedeći način:
- 35 Otopini od 0,835 g klorhidrata (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karboksilne kiseline, u 15 cm³ bezvodnog dimetilformamida, doda se 0,95 g natrijevog karbonata, zatim 0,36 cm³ propargil bromida. Smjesa se mućka pod atmosferom dušika, na temperaturi od oko 70°C tijekom 18 sati. Reakcionoj smjesi se doda 100 cm³ etil acetata i 100 cm³ destilirane vode. Organska faza se dekantira, zatim pere s 5 puta 40 cm³ vode, i 2 puta 50 cm³ zasićene otopine natrijevog klorida. Organska otopina se suši na magnezijevom sulfatu, filtrira, zatim miješa pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 40°C, do maksimalne koncentracije. Dobiveno ulje se pročisti kromatografijom na koloni silikagela (granulometrije 20-45 µ; promjera 2 cm; visine 40 cm) eluira se etil acetatom, pod tlakom dušika od 50 kPa, a frakcije od 50 cm³ se pakuje. Frakcije 17 do 21 se spoje, koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od 40°C. Dobije se 0,300 g (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(prop-2-inil)-3-piperidinkarboksilata prop-2-inil, u obliku ulja žute boje.
- 40

- 45 Klorhidrat (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karboksilne kiseline može se pripremiti na sljedeći način;
- 8,8 g (3R,4R)-1-benzil-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karboksilne kiseline se zagrijava, uz mućkanje, u 200 cm³ vodene klorovodične kiseline 5N, na temperaturi od oko 100°C tijekom 48 sati. Reakciona smjesa se koncentrira pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 50°C. Talog se povraća sa 100 cm³ acetona. Smjesa se koncentrira pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 60°C. Ovaj postupak se dodatno ponovi još dva puta. Talog se zatim usitni u 100 cm³ acetona, do kristalizacije; Nakon filtriranja kristala, i sušenja na esikatoru pod smanjenim tlakom (10 Pa), dobije se, 7,2 g klorhidrata (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karboksilne kiseline u obliku krute tvari bež boje koja se otapa na oko 270°C (tjestasta fuzija).
- 50

- 55 (3R,4R)-1-benzil-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)-propil]piperidin-3-karboksilna kiselina može se pripremiti na sljedeći način:
- 25 g (3R,4R)-1-benzil-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]3-vinil piperidina se otopi u smjesi od 250 cm³ ugljičnog tetraklorida i 250 cm³ acetonitrila. 51,3 g natrijevog metaperiodata otopljenog u 325 cm³ vode, se doda na temperaturi od oko 20°C, uz jako mućkanje, zatim 0,27 g triklorida rutenij hidrata. Lagano egzotermična reakcija, se održava na oko 30°C, tijekom 15 minuta nakon dodavanja reagensa. Smjesa se mućka tijekom 2 sata na sobnoj temperaturi. Dobivena suspenzija se filtrira, neotopljeni dio se pere s 5 puta 80 cm³ diklorometana. Nakon mućkanja Ultrata, organska laza se
- 60

dekanтира, vodena faza se zasiti natrijevim kloridom, zatim se ekstrahira s dvije dodatne porcije od 300 cm³ diklorometana. Spojeni organski ekstrakti se peru vodom (3 puta 200 cm³), suše na magnezijevom sulfatu, filtriraju preko papira, zatim se koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 23,2 g ulja koje se pročisti kromatografijom, pod atmosferskim tlakom, na silikagelu (granulometrije 20-45 μ; promjera 6,5 cm visine 30 cm), eluira smjesom dikloimetan-metanol (97/3 u volumenima), a frakcije od 400 cm³ se pakupe. Frakcije 4 do 8 se spoje, zatim koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa). Dobije se 11,8 g smeđeg ulja. Ovo ulje se otopi u 60 cm³ acetonitrila na refluksu tijekom nekoliko minuta u prisutnosti od 0,5 g životinjskog ugljena. Nakon filtriranja, dobivena otopina se ohladi. Proizvod koji je kristalizirao se ocjedi, pere s 2 puta 10 cm³ acetonitrila. Kruta tvar se suši na esikatoru pod kalijevim vakuumom (10 kPa). Dobije se 8,8 g (3R,4R)-1-benzil-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karboksilne kiseline u obliku krute tvari bež boje, koja se otapa na 160°C.

(3R,4R)-1-benzil-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-3-vinilpiperidin može se pripremiti na sljedeći način:

Otopini od 20,8 g (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-3-vinilpiperidina otopljenog u 270 cm³ kloroforma, pod mućkanjem, doda se 18,4 cm³ trietilamina, zatim, tijekom 1 sata, 7,2 cm³ benzil klorida otopljenog u 50 cm³ kloroforma. Nakon 1 sat i 30 minuta mućkanja na temperaturi od oko 20°C, reakcionoj smjesi se doda 100 cm³ destilirane vode. Kloroformska faza se dekanтира, pere s 2 puta 100 cm³ vode, zatim suši na magnezijevom sulfatu. Nakon filtriranja preko papira, kloroformska otopina se koncentrira pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 25 g (3R,4R)-1-benzil-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-3-vinilpiperidina, u obliku smeđeg ulja.

(3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-3-vinilpiperidin može se dobiti primjenom metode opisane u zahtjevu za patent FR 2354771.

Primjer 3

Diklorhidrat (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-fluorofeniltio)-2-etil]piperidin-3-karboksilna kiselina

Smjesa od 0,54 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-fluorofeniltio)-2-etil]piperidin-3-karboksilata u 4 cm³ metanola i 0,8 cm³ vodenog natrija 5N, se zagrijava uz mućkanje na 60°C tijekom 20 sati. Nakon miješanja otapala pod smanjenim tlakom od (5 kPa), na temperaturi od oko 40°C, dobiveni talog se povraća u 10 cm³ vode, zatim se zakiseli s 0,4 cm³ koncentrirane klorovodične kiseline. Otopina se : miješa u istim uvjetima, zatim se dobiveni talog usitni u smjesi diklorometan-metanol (90/10 u volumena). Neotopljeni dio se filtrira, pere s 5 cm³ diklorometana. Filtrat se suši na natrijevom sulfatu, zatim se koncentrira pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 40°C. Talog se usitni u 10 cm³ diizopropil etera, zatim mu se doda, uz mućkanje, 1 cm diizopropil etera klorovodične kiseline 5N. Kristali se odvoje filtriranjem, zatim se peru s 2 puta 5 cm³ diisopropnog etera. Nakon sušenja na zraku, dobije se 0,45 g diklorhidrata (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-fluoro-feniltio)-2-etil]piperidin-3-karboksilne kiseline, u obliku krute amorfnе tvari blijede žute . boje koja se otapa na oko 140°C i postaje tjestasta.

Infracrveni spektar (KBr); 3058 i 3012 cm⁻¹ (v CH₂ aromatski); 2935 i 2862 cm⁻¹ (v CH₂); 3000 i 2750 cm⁻¹ (v OH kiselina); 2800 i 1900 cm⁻¹ (v N+H (sol tercijar amina + sol kinolina)); 1719 cm⁻¹ (v C=O kiselina); 1618; 1600; 1578; 1541 i 1496 cm⁻¹ (v C=C aromatske jezgre) 1274 cm⁻¹ (v C-O kiselina); 1251 i 1261 cm⁻¹ (v C-O eter); 1021 cm⁻¹ (v C-O eter +n C-O alkohol); 847 cm⁻¹ (γ CH kinolin 4-6 disupstituiran); 781 i 729 cm⁻¹ (γ CH fenil 1-3 disupstituiran).

Spektar mase (IE - m/z): 482 (M⁺); 438 (M-CO₂)⁺; 341 (M-C₇H₆SF)⁺ pik baze ; 297; 341 (M- CO₂)⁺; 186 (C₁₂H₂NO⁺); 128 (C₆H₅SF⁺); 36 (HCl⁺)

Metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-fluorofeniltio)-2-etil]piperidin-3-karboksilat može se pripremiti na sljedeći način:

Postupajući prema analogiji s niže navedenim primjerom 4, ali s klorhidratom metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karboksilata i 2-bromo-1-(3-fluorofenil)tioetana, dobije se 0,55 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(3-fluorofeniltio)-2-etil]piperidin-3-karboksilata, u obliku viskoznoг ulja žute boje.

Infracrveni spektar (CCl₄)2949 cm⁻¹ vCH alifatski; 1737 cm⁻¹ vC=O; 1227 cm⁻¹ v C-O eter; 845 cm⁻¹ γCH kinolin.

Klorhidrat metil (3R,4R)-4-(3-(6-metoksikinolin-4-il)prppil]piperidin-3-karboksilata pripremljen je u uvjetima iz primjera 6.

Primjer 4

(3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(feniltioetil)]piperidin-3-karboksilna kiselina

Suspenzija od 0,7 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(feniltioetil)]piperidin-3-karboksilata u 5 cm³ metanola pomiješanog s 2,9 cm³ vodenog natrija N, mućka se tijekom 2 sata na temperaturi od oko 80°C. Dobivena

otopina se neutralizira s 0,18 cm octene kiseline, zatim se miješa pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 40°C. Dobiveni talog se pročisti kromatografijom pod atmosferskim tlakom na koloni silikagela (granulometrije 40-63 μ ; promjera 3 cm; visine 20 cm), eluira smjesom diklorometan-etanol (90/10 u volumenima), a frakcije od 20 cm³ se pokupe. Frakcije 21 do 52 se spoje, koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 0,53 g (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(2-feniltioetil)piperidin-3-karboksilne kiseline, u obliku ulja bez boje.

Spektar R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ u ppm): od 1,35 do 1,95 (mt: 7H); 2,28 (t široki, J = 10,5 Hz : 1H); 2,43 (d široki, J = 10,5 Hz : 1H); 2,59 (mt: 1H); 2,64 (t J = 7 Hz : 2H); 2,77 (mf: 1H); 2,93 (mf: 1H); 3,03 (mt: 2H); 3,13 (mt: 2H); 3,95 (s : 3H); 7,21 (tt, J = 7,5 i 2 Hz : 1H); od 7,25 do 7,45 (mt: 7H); 7,93 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,63 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

Metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[(2-feniltioetil)]piperidin-3-karboksilat može se pripremiti na sljedeći način:

1 g klorhidrata metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karboksilata, i 1 g kalijevog karbonata se mućkaju na temperaturi od oko 20°C u 100 cm³ acetonitrila tijekom 20 minuta. Nakon dodavanja 0,61 g 2-bromo-1-feniltioetana prethodno otopljenog u 5 cm³ acetonitrila, smjesa se zagrijava na temperaturi od oko 60°C tijekom 5 sati. Nakon dodavanja 20 cm³ dimetilformamida i dodatnih 0,61 g 2-bromo-1-feniltioetana, zagrijavanje se produži za još 8 sati i 30 minuta. Nakon hlađenja, reakciona smjesa se filtrira; dobivena otopina se koncentrira pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 70°C. Talog se povrti u 50 cm³ etanola, zatim se ponovo koncentrira u istim uvjetima kao što je gore opisano. Talog se razblaži s 30 cm³ vode, zatim se ekstrahira s 3 puta 20 cm³ diklorometana. Spojeni ekstrakti se suše na magnezijevom sulfatu, koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 1 g ulja koje se pročisti kromatografijom pod atmosferskim tlakom na koloni silikagela (granulometrije 40-63 μ , promjera 3,5 cm; visine 20 cm), eluira se smjesom diklorometan-etanol (90/10 u volumenima), a frakcije od 25 cm³ se pokupe. Frakcije 15 do 26 se spoje, zatim koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa). Na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 0,79 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(2-feniltioetil)piperidin-3-karboksilata, u obliku ulja žute boje.

Klorhidrat metil (3 R,4R)-4-[3-(6-(metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karboksi lata može se pripremiti u uvjetima iz primjera 6.

Primjer 6

(3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(3-fenilprop-2-inil)piperidin-3-karboksilna kiselina

Otopini od 0,25 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(3-fenilprop-2-inil)piperidin-3-karboksilata u 6 cm³ metanola doda se 0,41 cm³ vodenog natrija N, zatim se zagrijava na temperaturi od oko 75°C tijekom 18 sati i 30 minuta pod inertnom atmosferom. Smjesa se ohladi zatim koncentrira pod smanjenim tlakom (2 kPa), na temperaturi od oko 40°C. Talog se povrti s 10 cm³ vode, zakiseli s 2 cm³ vodene klorovodične kiseline N, koncentrira pod smanjenim tlakom (2 kPa), na temeratuu od oko 45°C. Dobiveni talog se usitni u 10 cm³ smjese diklorometan-metanol (90/10 u volumenima), zatim se filtrira. Neotopijeni dio se pere s 2 puta 10 cm³ diklorometana. Spojeni organski filtrati se koncentriraju pod smanjenim tlakom (2 kPa), na temperaturi od oko 30°C. Dobije se talog od 0,22 g koji se mućka u smjesi od 20 cm³ vode i 15 cm³ diklorometana. Vodena faza se dekantira, zatim ekstrahira s 3 puta 10 cm³ diklorometana. Ova vodena faza se koncentrira na suho, pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 40°C. Talog se usitni u 10 cm³ smjese diklorometan-metanol (90/10 u volumenima). Neotopijeni dio se filtrira, zatim se kolač pere s 5 cm³ iste smjese. Filtrat se suši na magnezijevom sulfatu, zatim se koncentrira pod smanjenim tlakom, u uvjetima kao prethodno i nakon toga suši pod parcijalnim tlakom (13 Pa), na temperaturi od oko 40°C tijekom 2 sata. Dobije se 0,11 g (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(3-fenilprop-2-inil) piperidin-3-karboksilne kiseline u obliku krute meringe blijedo-žute boje koja se otapa na oko 166°C i postaje tjestasta.

Infračrveni spektar (KBr): 2931; 2859 cm⁻¹ (v CH₂); 3000 i 2750 cm⁻¹ (v OH kiselina); 2800 i 1900 cm⁻¹ (v N⁺H (tercijar amina + kinolin sol)); 1719 cm⁻¹ (v C=O kiselina); 1618; 1601; 1542 i 1492 cm⁻¹ (v C=C aromatske jezgre); 1275 cm⁻¹ (v C-O kiselina); 1225 cm⁻¹ (v_{as} C-O eter); 1022 cm⁻¹ (v_s C-O eter); 846 cm⁻¹ (v CH kinolin 4-6 disupstituiran); 761 i 693 cm⁻¹ (y CH-fenil monosupstituiran).

Spektar mase (IE- m/z) 442 (M⁺); 398 (m-CO₂)⁺; 327 (M-C₉H₇)⁺; 283; 327 (M-CO₂)⁺; 186 (C₁₂H₁₂ON⁺); 115 (C₉H₇)⁺; 44 (CO₂)⁺; 36 (HCl⁺ pik baze).

Metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(3-fenilprop-2-inil)piperidin-3-karboksilat

Otopini pod mućkanjem, od 0,7 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(prop-2-inil)piperidin-3-karboksilata u 12 cm³ acetonitrila, doda se, pod inertnom atmosferom, na temperaturi od oko 20°C, 0,138 g tetrakis(trifenilfosfin)paladija, 0,041 g trifenilfosfina i 0,070 g bakrenog jodida. Zatim se doda 0,56 g jodobenzol, zatim 0,51 cm³ trietilamina. Smjesa se mućka tijekom 22 sata na temperaturi od oko 20°C, zatim se filtrira. Kolač se pere s 3

puta 10 cm³ acetonitrila. Spojenim filtratima se doda 100 cm³ diklorometana i 100 cm³ vode, zatim se mućka. Organska faza se dekantira, pere s 3 puta 50 cm⁻¹ zasićene otopine natrijevog klorida. Nakon sušenja na magnezijevom sulfatu, zatim filtriranja, organska otopina se miješa pod smanjenim tlakom (2 kPa), na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 1,1 g ulja koje se pročisti kromatografijom pod tlakom argona (50 kPa), na koloni silikagela (granulometrije 40-63 μ; promjer 3 cm; 65 g), eluira se etil-acetatom, a frakcije od 2,5 cm⁻¹ se pokupe. Frakcije 52 do 210 se spoje, koncentriraju pod smanjenim tlakom (2 kPa), na temperaturi od oko 35°C. Dobije se 0,64 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(3-fenilprop-2-yl)piperidin-3-karboksilata u obliku ulja svijetlosmeđe boje.

Metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(prop-2-yl)piperidin-3-karboksilat može se pripremiti na sljedeći način:

Suspenciji, pod mućkanjem, od 10 g klorhidrata metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karboksilata u 100 cm³ bezvodnog dimetilformamida, i pod inernom atmosferom, doda se, na temperaturi od oko 20°C, 14,7 cm³ trietilamina, zatim po isteku 45 minuta, 3 cm³ propargil bromida razblaženog u 10 cm⁻¹ bezvodnog dimetilformamida. Nakon 15 minuta mućkanja na temperaturi od oko 20°C. smjesa se zagrijava tijekom 4 sata na temperaturi od oko 45°C. Nakon hlađenja, reakciona smjesa se uspe u smjesu od 250 cm³ etil acetata i 250 cm³ destilirane vode. Smjesa se mućka nekoliko minuta, zatim se organska faza dekantira. Vodena faza se ekstrahira s 2 puta 250 cm³ etil acetata. Organske faze se spoje, peru s 3 puta 200 cm³ destilirane vode, suše na magnezijevom sulfatu. Nakon filtriranja, zatim miješanja otapala pod smanjenim tlakom (2 kPa), na temperaturi od oko 40°C, dobije se 7,8 g ulja koje se pročisti kromatografijom pod tlakom argona (50 kPa), na koloni silikagela (granulometrije 40-63 H; promjera 7 cm; 475 g), eluira se etil acetatom a frekcije od 8 cm³ se pokupe. Frakcije 468 do 612 se spoje, zatim koncentriraju pod smanjenim tlakom (2 kPa), na temperaturi : od oko 45°C. Dobije se 4,7 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(prop-2-yl)piperidin-3-karboksilata, u obliku ulja narančaste boje.

Klorhidrat metil (3 R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karboksilata može se pripremiti na sljedeći način:

Suspenciji pod mućkanjem, od 4,29 g (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(tert-butiloksikarbonil)piperidin-3-karboksilne kiseline u 50 cm metanola i ohlađenoj na temperaturi od oko -30°C rashladnom kupkom acetona i suhog leda, doda se kap po kap 2 cm³ tionil klorida. Dobivena otopina se zagrije na temperaturu od oko 20°C, reakciona S smjesa se mućka tijekom 16 sati na toj temperaturi. Nakon miješanja otopine pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 40°C, dobiveni talog se usitni u oko 30 cm³ diizopropil etera. Dobiveni kristali se ocijede, peru s 2 puta 10 cm³ diizopropil etera, zatim se osuše na zraku. Dobije se 4,20 g klorhidrata metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karboksilata, u obliku krute tvari svijetložute boje, koja se otapa uz smekšavanje na temperaturi od oko 140°C.

(3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4 il)propil]-1-(tert-butiloksikarbonil)piperidin-3-karboksilna kiselina može se pripremiti na sljedeći način:

3 g (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-3- vinilpiperidina se otope u 3 cm³ acetona. Toj otopini, ohlađenoj na temperaturu od 5°C kupkom suhog leda i acetona, doda se uz mućkanje 14,5 cm³ sumporne kiseline 3M prethodno ohlađene na istu temperaturu. Dobivenoj otopini, doda se tijekom 30 minuta otopina od 4,64 g monohidratnog natrijevog permanganata u 25 cm³ vode, zadržavajući temperaturu unutar 10 i 17°C. Reakciona smjesa se mućka tijekom četiri sata na temperaturi između 10 i 17 °C. Reakciona masa se filtrira ; neotopljeni dio se pere s 2 puta 10 cm³ vode. Dobije se, s jedne strane otopina narančaste boje, i s druge strane mineralna masa crne boje. Narančasta-otopina se podesi na pH 10 dodavanjem 4,6 g natrijevog karbonata. Smjesa se filtrira: dobije se otopina (1) i neotopljeni mineral (2). Mineralna masa crne boje se mućka tijekom 30 minuta u 20 cm³ vode nakon čega se pH podesi na 12 dodavanjem 2 cm³ kalijeve lužine. Nakon filtriranja smjese, dobije se otopina (3) i neotopljeni mineral (4). Neotopljene tvari (2) i (4) se mućkaju tijekom 15 minuta u 15 cm³ vode kojoj se doda 3 cm³ kalijeve lužine. Suspencija se filtrira. Dobije se otopina (5). Vodene otopine (1), (3) i (5) se spoje i doda im se 2,31 g di-terciobutil dikarbonata, mućkaju se tijekom 15 sati na temperaturi od oko 20°C. Smjesa se ekstrahira sa 6 puta 10 cm³ etil acetata. Organske faze se spoje, peru s 20 cm³ vode, zatim s 20 cm³ zasićene vodene otopine natrijevog klorida. Nakon sušenja na natrijevom sulfatu, filtriranja, zatim koncentriranja pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 35° C, dobije se 2,86 g (3R,4R)-4-(3-(6-metoksikinolin-4-il)propil)-1-(tert-butiloksikarbonil)piperidin-3-karboksilne kiseline, u obliku krute tvari bež boje, koja postaje tjestasta na 154°C.

(3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-3- vinilpiperidina može se dobiti primjenom metode opisane u zahtjevu za patent FR 2354771.

Primjer 7

(3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2-fluorofenil)prop-2-yl]piperidina-3-karboksilna kiselina

Otopina od 0,28 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2-fluorofenil)prop-2-yl]piperidin-3-karboksilata u 10 cm metanola, pomiješa se s 0,44 cm³ vodenog natrija 5N, zatim se zagrijava na temperaturi od oko 57°C tijekom 20 sati. Nakon hlađenja, otopina se miješa pod smanjenim tlakom (2 kPa), na temperaturi od oko 40°C.

Dobije se talog od 0,41 g koji se povrti s 20 cm³ vode pomiješana s 3,5 cm³ klorovodične kiseline 1 N. Nakon ekstrakcije vodene faze s 5 puta 15 cm³ diklorometana, vodena faza se koncentrira na suho pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 40°C. Dobiveni talog se usitni u 10 cm³ smjese diklorometan-metanol (90/10 u volumenima). Neotopljeni dio se filtrira, zatim se kolač pere s 10 cm³ iste smjese. Filtrat se suši na magnezijevom sulfatu, zatim koncentrira pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 40°C, i na kraju se suši pod vakuumom (13 Pa), na temperaturi od oko 40°C tijekom 2 sata. Dobije se 0,15 g (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2-fluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilne kiseline u obliku krute meringe blijedo žute boje, koja se otapa na oko 154°C, i postaje tjestasta.

Infracrveni spektar (KBr): 3057 cm⁻¹ (v CH aromatski); 2933; 2864 cm⁻¹ (v CH₂); 3000; 2750 cm⁻¹ (v OH kiseline); 2800 i 1900 cm⁻¹ (v N⁺H (sol tercijar amina + sol kinolina)); 1722 cm⁻¹ (v C=O kiseline); 1618; 1601; 1542 i 1493 cm⁻¹ (v C=C aromatske jezgre); 1275 cm⁻¹ (v C-O kiseline); 1217 cm⁻¹ (vas C-O eter); 1022 cm⁻¹ (v_s C-O eter); 847 cm⁻¹ (γ CH kinolin 4-6 disupstituiran); 765 cm⁻¹ (γ CH fenil ortodisupstituiran).

Spektar mase: (DCI) m/z=461 MH⁺

Metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2-fluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilat

Otopini pod mućkanjem, od 0,7 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(prop-2-inil)piperidin-3-karboksilata u 14 cm³ acetonitrila, doda se, na temperaturi od oko 20°C i pod inertnom atmosferom, 0,041 g tetrakis(trifenilfosfin)paladija i 0,070 g bakrenog jodida. Zatim se doda 0,32 cm³ fluoro-1 jodo benzola i 0,51 cm³ trietilamina. Smjesa se mućka na temperaturi od oko 20°C tijekom 20 sati. Reakciona smjesa se filtrira, kolač se pere s 3 puta 10 cm³ acetonitrila. Spojeni filtrati se povrtate uz mućkanje smjesom od 100 cm³ diklorometana i 100 cm³ vode. Organska faza se dekantira, pere s 3 puta 50 cm³ zasićene otopine natrijevog klorida, suši na magnezijevom sulfatu, zatim, nakon filtriranja, koncentrira pod smanjenim tlakom (2 kPa), na temperaturi od oko 35°C. Dobiveni talog se pročisti kromatografijom pod tlakom argona (50 kPa), na koloni silikagela (granulometrije 40-63 μ; promjera 4 cm; visine 14 cm), eluira etil acetatom, a frakcije od 2 cm³ se pokupe. Frakcije 33 do 160 se spoje, zatim se miješaju pod smanjenim tlakom (2 kPa), na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 0,56 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2-fluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilata u obliku ulja svijetlo smeđe boje.

Metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(prop-2-inil)piperidin-3-karboksilat pripremljen je u uvjetima iz primjera 6.

Primjer 8

Diklorhidrat (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-fluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilne kiseline

Otopina od 0,66 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-fluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilata se pomiješa s 10,5 cm³ vodene otopine klorovodične kiseline 6N, zatim se zagrijava na temperaturi od oko 100°C tijekom 3 sata nakon čega se doda dodatnih 3,5 cm³ vodene otopine klorovodične kiseline 6N. Nakon 4 sata, reakciona smjesa se ohladi na temperaturi od oko 40°C zatim koncentrira pod smanjenim tlakom (2 kPa), na temperaturi od oko 60°C. Dobiveni talog se povrti s 10 cm³ vode i 8 cm³ diklorometana, zatim se dekantira. Vodena faza se ekstrahira s 2 puta 6 cm³ diklorometana. Vodena otopina se koncentrira na suho pod smanjenim tlakom (1 kPa), na temperaturi od oko 50°C. Dobiveni talog se otopi u 5 cm³ smjese diklorometan-metanol (90/10 u volumenima), suši na natrijevom sulfatu, zatim nakon filtriranja, otapalo se miješa pod smanjenim tlakom (1 kPa), na temperaturi od oko 40°C. Talog se povrti u smjesi propanol-2 i izopropilni eter, otapa toplim postupkom, zatim filtrira preko papira. Filtrat se ohladi na temperaturi od oko 25°C zatim miješa pod smanjenim tlakom (1 kPa), na temperaturi od oko 45°C. Talog se povrti s 10 cm³ smjese diklorometan-metanol (90/10 u volumenima) i ponovo koncentrira u istim uvjetima. Dobije se 0,44 g diklorhidrata (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-fluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilne kiseline, u obliku meringe žute boje, koja se otapa na temperaturi od oko 222°C, i postaje tjestasta.

Spektar R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ u ppm): od 1,20 do 2,15 (mf: 6H); 2,35 (mf: 1H); od 3,00 do 3,90 (mt: 7H); 4,02 (s : 3H); 4,40 (s široki : 2H); od 7,25 do 7,55 (mt: 4H); 7,60 (s široki: 1H); 7,75 (dd, J = 9 i 2 Hz : 1H); 7,82 (d, J = 5 Hz : 1H); 8,27 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,97 (d, J = 5 Hz : 1); od 11,15 do 11,45 (mf rašireni: 1H).

Metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-fluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilat

Otopini pod mućkanjem, od 1,2 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[prop-2-inil]piperidin-3-karboksilata u 25 cm³ acetonitrila, doda se, pod inertnom atmosferom na temperaturi od oko 20°C, 0,07 g trifenilfosfina, 0,237 g tetrakis(trifenilfosfin)paladija i 0,12 g bakrenog jodida. Zatim se doda 0,56 cm³ 1-fluoro-3-jodo-benzola i 0,88 cm³ trietilamina. Nakon mućkanja tijekom 20 sati na temperaturi od oko 20°C, reakciona smjesa se filtrira na Celitu, a kolač se pere acetonitriлом. Filtrat se miješa pod smanjenim tlakom (2 kPa), na temperaturi od oko 35°C. Dobiveni

talog se povrti smjesom od 80 cm³ diklorometana i 80 cm³ vode. Nakon dekantiranja, organska faza se pere s 3 puta 50 cm³ zasićene otopine natrijevog klorida. Organska otopina se suši na magnezijevom sulfatu, filtrira, zatim koncentrira pod smanjenim tlakom (2 kPa), na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 1,91 g ulja koje se pročisti kromatografijom pod tlakom argona (50 kPa), na koloni silikagela (granulometrije 40-63n ; promjera 3 cm; 77 g), eluira se etil acetatom, a frakcije od 5 cm³ se pokupe. Frakcije koje sadrže očekivani proizvod se spoje, zatim miješaju pod smanjenim tlakom (2 kPa), na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 1,08 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2-fluorofenil)prop-2-iril]piperidin-3-karboksilata, u obliku ulja žute boje.

Metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[prop-2-iril]piperidin-3-karboksilat, pripremljen je u uvjetima iz primjera 6.

Primjer 10

Triklorhidrat (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(1,3-tiazol-2-iltioetil)]piperidin-3-karboksilat

Smjesa od 0,3 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(1,3-tiazol-2-iltioetil)]piperidin-3-karboksilat i 0,44 cm³ vodenog natrija 5N u 2,5 cm³ metanola se zagrijava na temperaturi od oko 60°C, uz mućkanje, tijekom 20 sati. Nakon hlađenja, reakciona smjesa se miješa pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 40°C; talog se povrti u 5 cm³ vode, zatim se zakiseli dodavanjem 1 cm³ 35 % klorovodične kiseline. Smjesa se miješa u istim uvjetima kao gore, zatim se talog usitni u 10 cm³ smjese diklorometan-metanol (90/10 u volumenima). Nakon filtriranja neotopljenog dijela, filtrat se miješa pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 0,34 g triklorhidrata (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(1,3-tiazol-2-iltioetil)]piperidin-3-karboksilne kiseline, u obliku meringe blijedo žute boje.

Infracrveni spektar (KBr): 3097 cm⁻¹ (v CH tiazol); 3058 i 3012 cm⁻¹ (v CH aromatski); 2929 i 28615 cm⁻¹ (v CH₂); 3000 i 2750 cm⁻¹ (v OH kiselina); 2800 i 1900 cm⁻¹ (v N+H (sol tercijar amina + sol kinolina)); 1715 cm⁻¹ (v C=O kiselina); 1617 ; 1600; 1543 i 1496 cm⁻¹ (v C=C aromatske jezgre); 1274 cm⁻¹ (v C-O kiselina); 1250 i 1219 cm⁻¹ (v_{as} C-O eter); 1020 cm⁻¹ (v_s C-O eter + v C O alkohol); 846 cm⁻¹ (γ CH kinolin 4-6 disupstituiran); 740 cm⁻¹ (γ CH tiazol).

Spektar mase (IE - m/z): 471 (M⁺); 355 (M-C₃H₂NS₂)⁺; 341 (M-C₄H₄NS₂)⁺ pik baze; 297; 341 (M-CO₂)⁺; 186 (C₂H₁₂NO⁺); 117 (C₃H₃NS₂⁺); 44 (CO₂⁺).

Metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(1,3-tiazol-2-iltioetil)]piperidin-3-karboksilat

Postupajući prema analogiji s primjerom 4, ali s metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karboksilat i 2-bromo-1-[(1,3-tiazol-2-il)tio]etanom, dobije se 0,31 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(1,3-tiazol-2-iltioetil)]piperidin-3-karboksilata, u obliku laka narančaste boje.

Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ u ppm) : od 1,30 do 1,85 (mt : 7H); od 2,20 do 2,35 (mt: 1H); 2,35 (dd, J = 11 i 3 Hz : 1H); od 2,50 do 2,85 (mt: 5H); 3,03 (t, J = 7 Hz : 2H); od 3,25 do 3,40 (mt: 2H); 3,53 (s : 3H); 3,94 (s : 3H); 7,31 (d, J = 5 Hz : 1H); 7,35 (d, J = 2,5 Hz : 1H); 7,40 (dd, J = 9 i 2,5 Hz : 1H); 7,63 (d, J = 3,5 Hz : 1H); 7,72 (d, J = 3,5 Hz: 1H); 7,93 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,63 (d, J = 5 Hz :1H).

Primjer 11

Klorhidrat (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-fluorofeniltio)etil]piperidin-3-karboksilne kiseline

Smjesa od 0,12 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-fluorofeniltio) etil]piperidin-3-karboksilata, 0,6 cm³ vodenog natrija N, mućka se tijekom 20 sati na temperaturi od oko 60°C. u 1,8 cm³ metanola. Reakciona smjesa se miješa pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 40°C. Dobiveni talog se povrti s 5 cm³ vode, i zakiseli s 1 cm³ vodene klorovodične kiseline 2N. Smjesa se ponovo miješa u istim uvjetima kao gore, zatim, novi se talog usitni u 5 cm³ smjese diklorometan-metanol (90/10 u volumenima). Nakon filtriranja i miješanja filtrata pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 40°C dobiveni talog se usitni u 3 cm³ diizopropil etera. Neotopljeni dio se filtrira, pere s 2 puta 1 cm³ diizopropil etera, suši na zraku. Dobije se 0,14 g klorhidrata (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-fluorofenil tio) etil]piperidin-3-karboksilne kiseline, u obliku krute tvari bež boje, koja se otapa uz omekšavanje, na oko 148°C.

Infracrveni spektar (KBr): 3058 i 3013 cm⁻¹ (v CH aromatski); 2934 i 2862 cm⁻¹ (v CH₂); 3000 i 2750 cm⁻¹ (v OH kiselina); 2800 i 1900 cm⁻¹ (v N⁺H) (sol tercijar amina + sol kinolina)); 1719 cm⁻¹ (v C-O kiselina); 1618; 1600; 1541 i 1497 cm⁻¹ (v C=C aromatske jezgre); 1276 cm⁻¹ (v C-O kiselina); 1251 i 1219 cm⁻¹ (v_{as} C-O eter); 1022 cm⁻¹ (v_s C-O eter + n C-O alkohol); 847 cm⁻¹ (v CH kinolin 4-6 disupstituirani); 760 cm⁻¹ (γ CH fenil 1-2 disupstituirani).

Spektar mase (IE - m/z): 438 (M-CO₂)⁺; 355 (M-C₆H₅SF)⁺; 341 (M-C⁷H⁶SF)⁺ pik baze; 297; 341 (M-CO₂)⁺; 186 (C₁₂H₁₂NO⁺); 128 (C₆H₅SF⁺); 36 (HCl⁺). Spektar mase (DCI): m/z=483 (M+H)⁺

Metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-fluorofenil)etil]piperidin-3-karboksilat

5 Postupajući prema analogiji s primjerom 4, ali s metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karboksilat i s 2-bromo-1-(2-fluorofenil)etanom, dobije se 0,17 g (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-fluorofenil)etil]piperidin-3-karboksilata, u obliku laka narančaste boje.

Infracrveni spektar (CH_2Cl_2): 2942 cm^{-1} nCH alifatski; 1727 cm^{-1} nC=O; 1227 cm^{-1} n C-O eter; 848 cm^{-1} gCH kinolin.

10 Primjer 12

Diklorhidrat (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tien-2-iltio)etil]piperidin-3-karboksilne kiseline

Otopini pod mućkanjem, od 0,34 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tien-2-iltio)etil]piperidin-3-karboksilata u 3 cm^3 metanola, doda se 0,5 cm^3 vodenog natrija 5N, zatim se smjesa zagrijava na temperaturi od oko 60°C tijekom 20 sati. Nakon miješanja otapala pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 40°C, dobiveni talog se povrti s 5 cm^3 vode, zatim se zakiseli dodavanjem 1 cm^3 35 % klorovodične kiseline. Smjesa se ponovo miješa pod smanjenim tlakom u istim uvjetima kao gore; dobiveni talog se povrti s 5 cm^3 smjese diklorometan-metanol (90/10 u volumenima). Neotopljeni dio se filtrira, zatim se otapalo miješa pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 0,35 g diklorhidrata (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tien-2-iltio)etil]piperidin-3-karboksilne kiseline, u obliku krute tvari bež boje koja se otapa uz razmekšavanje na oko 150°C.

25 Infracrveni spektar (KBr): 3102 cm^{-1} (v CH tiofen); 3058 i 3012 cm^{-1} (v CH aromatski); 2932 i 2865 cm^{-1} (v CH_2); 3000 i 2750 cm^{-1} (v OH kiselina); 2800 i 1900 cm^{-1} (v N+H (sol tercijar amina -i- sol kinolina)); 1717 cm^{-1} (v C=O kiselina); 1618; 1600; 1541 i 1496 cm^{-1} (v C=C aromatske jezgre); 1276 cm^{-1} (v C-O kiselina); 1250 i 1218 cm^{-1} (v_{as} C-O eter); 1020 cm^{-1} (v_s C-O eter + C-O alkohol); 846 cm^{-1} (γ CH kinolin 4-6 disupstituirani); 725 cm^{-1} (γ CH tiofen).

Spektar mase (IE - m/z): 355 ($\text{M}-\text{C}_4\text{H}_3\text{S}_2$)⁺; 341 ($\text{M}-\text{C}_5\text{H}_5\text{S}_2$)⁺ pik baze; 297; 34i- (-C-02)V; 186 ($\text{C}_2\text{H}_2\text{NO}^+$); 115 ($\text{C}_4\text{H}_3\text{S}_2$ +) Spektar mase (DCI) m/z=471 (M+H)⁺

30 Metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tien-2-iltio)etil]piperidin-3-karboksilat

Postupajući prema analogiji s primjerom 4, ali s metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karboksilat i 2-bromo-1-(2-tien-2-iltio)etanom, dobije se 0,34 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tien-2-iltio)etil]piperidin-3-karboksilata, u obliku laka zelene boje.

35 Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ u ppm) : od 1,30 do 1,90 (mt : 7H); od 2,15 do 2,30 (mt: 1H); od 2,35 do 2,60 (mt: 4H); od 2,65 do 2,80 (mt: 2H); 3,02 (t, J = 7 Hz: 2H); 3,03 (t široki, J = 7,5 Hz: 2H); 3,54 (s: 3H); 3,95 (s : 3H); 7,06 (dd, J = 5,5 i 3,5 Hz : 1H); 7,19 (dd, J = 3,5 i 1,5 Hz : 1H); 7,32 (d, J = 4,5 Hz: 1H); 7,36 (d, J = 3 Hz: 1H); 7,42 (dd, J = 9 i 3 Hz : 1H); 7,62 (dd, J = 5,5 i 1,5 Hz : 1H); 7,95 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,64 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

40 Primjer 14

Triklorhidrat (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(piridin-2-iltio)etil]piperidin-3-karboksilne kiseline

45 Otopina od 0,5 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(piridin-2-iltio)etil]piperidin-3-karboksilata u 7,8 cm^3 klorovodične kiseline 6N se zagrijava uz mućkanje na temperaturi od oko 100°C tijekom 2 sata. Nakon koncentriranja na suho reakcione smjese, pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 80°C, dobiveni talog se usitni u 10 cm^3 diizopropil etera. Neotopljeni dio se ocijedi, zatim suši pod smanjenim tlakom (13 kPa), na temperaturi od oko 60°C. Dobije se 0,55 g triklorhidrata (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(piridin-2-iltio)etil]piperidin-3-karboksilne kiseline, u obliku krute tvari krem boje, koja se otapa uz razmekšavanje, na oko 165°C.

55 Spektar R.M.N. ¹H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ u ppm) : od 1,20 do 2,40 i od 3,00 do 3,60 (mts : 16H); 3,62 (t široki, J = 7,5 Hz : 2H); 4,05 (s : 3H); 7,21 (dd, J = 8 i 5 Hz : 1H); 7,43 (d, J = 8 Hz : 1H); 7,67 (s široki : 1H); 7,73 (t dedublirani, J = 8 i 1,5 Hz : 1H); 7,84 (dd, J = 9 i 2,5 Hz : 1H); 7,95 (d, J = 5 Hz : 1H); 8,45 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,49 (d široki, J = 5 Hz: 1H); 9,05 (d, J = 5 Hz : 1H); 11,25 (mf: 1H).

Metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(piridin-2-iltio)etil]piperidin-3-karboksilat

60 Postupajući prema analogiji s primjerom 4, ali s metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karboksilat i s 2-bromo-1-(piridin-2-iltio)etanom, dobije se 0,52 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(piridin-2-iltio)etil]piperidin-3-karboksilat, u obliku ulja žute boje.

Infracrveni spektar (CH_2Cl_2): 2949 cm^{-1} nCH alifatski; 1737 cm^{-1} nC=O; 1227 cm^{-1} n C-O eter; 845 cm^{-1} gCH kinolin.

Primjer 15

Diklorhidrat (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(cikloheksiltio)-2-etil]piperidin-3-karboksilne kiseline

Otopina od 0,55 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(cikloheksiltio)-2-etil]piperidin-3-karboksilata u $8,5\text{ cm}^3$ klorovodične luseline 6N; se zagrijava uz mućkanje, na temperaturi od oko 100°C , tijekom 2 sata. Reakciona smjesa se ohladi, zatim koncentrira na suho pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 80°C . Dobiveni talog se usitni u 15 cm^3 diizopropil etera. Neotopljeni dio se filtrira, zatim se kolač pere u 10 cm^3 diizopropil etera. Dobivena kruta tvar se suši pod smanjenim tlakom (13 kPa), na temperaturi od oko 60°C , tijekom 2 sata. Dobije se 0,51 g diklorhidrata (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(cikloheksiltio)-2-etil]piperidin-3-karboksilne kiseline, u obliku krute tvari bež boje, koja se otapa uz razmješavanje, na oko 150°C .

Spektar R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, uz dodatak nekoliko kapljica $\text{CD}_3\text{COOD}-d_4$, na temperaturi od 373K, δ u ppm) : od 1,20 do 2,35 i od 2,50 do 3,50 (mts : 29H); 4,03 (s : 3H); 7,57 (mt : 1H); od 7,60 do 7,75 (mt: 2H); 8,24 (d, J = 9 Hz : 1H) : 8,85 (d, J = 5 Hz : 1H).

Metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(cikloheksiltio)-2-etil]piperidin-3-karboksilat

Postupajući prema analogiji s primjercem 4, ali s metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karboksilatom i s 2-bromo-1-(cikloheksiltio)etanom, dobije se 0,57 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(cikloheksiltio)-2-etil]piperidin-3-karboksilata, u obliku ulja narančaste boje.

Infracrveni spektar (CH_2Cl_2): 2934 cm^{-1} vCH alifatski; 1732 cm^{-1} vC=O; 1227 cm^{-1} v C-O eter; 848 cm^{-1} γCH kinolin.

Primjer 16

Di-trifluoroacetat (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(2-tienil)butan-4-on]piperidin-3-karboksilne kiseline

Otopini od 1,55 g di-trifluoroacetata (3R,4R)-4-[3-(6-metoksi-4-kinolin-4-il)propil]-piperidin-3-karboksilne kiseline u 40 cm^3 bezvodnog acetona, doda se na temperaturi od oko 20°C , uz mućkanje i u inertnoj atmosferi, 1,76 g 4-kloro-2'-butirotienona, zatim 3,86 g natrijevog karbonata. Smjesa se zagrijava na temperaturi od oko 57°C tijekom 20 sati. Nakon hlađenja reakcione smjese, zatim filtriranja neotopljenog dijela, kolač se pere s 10 cm^3 acetona, zatim se filtrat miješa pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 40°C . Dobiveni talog se pročisti kromatografijom pod atmosferskim tlakom, na koloni silikagela (granulometrije 20-45 μ ; promjera 4 cm; visine 35 cm), eluira se smjesom diklorometan-metanol (90/10 u volumenima), a frakcije od 100 cm^3 se pokupe. Frakcije 43 do 122 se spoje, zatim se miješaju pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 40°C . Dobije se 1,09 g ulja koje se podvrgava novom pročišćavanju kromatografijom pod atmosferskim tlakom na koloni silikagela (granulometrije 20-45 μ , promjera 4 cm; visine 35 cm), eluira se smjesom diklorometan-metanol (90/10 u volumenima), a frakcije od 100 cm^3 se pokupe. Frakcije 125 do 216 se spoje, zatim se miješaju pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 40°C . Dobije se 0,48 g ulja koje se pročisti di-trifluoroacetatom, pripremljenim od $0,1\text{ cm}^3$ trifluoroacetne kiseline u smjesi od 10 cm^3 diklorometana i 5 cm^3 metanola. Dobije se, nakon miješanja reakcione smjese (pod parcijalnim tlakom 5 kPa i na temperaturi od oko 40°C zatim obnavljanja dobivenog taloga s 10 cm^3 dietil etera i nakon filtriranja krute tvari, 0,35 g di-trifluoroacetat (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[4-(2-tienil)butan-4-on]piperidin-3-karboksilne kiseline, u obliku krute tvari bež boje, 90 % čistoće.

Spektar R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, uz dodatak nekoliko kapljica $\text{CD}_3\text{COOD}-d_4$, na temperaturi od 383K, δ u ppm) : od 1,50 do 2,25 i od 2,95 do 3,55 (mts : 20H); 3,96 (s: 3H); 7,23 (mt: 1H); 7,36 (d, J = 5 Hz: 1H); od 7,40 do 7,50 (mt: 2H); 7,88 (d, J = 4 Hz : 1H); 7,92 (d, J = 5 Hz : 1H); 7,99 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,66 (d, J = 5 Hz : 1H).

Di-trifluoroacetat (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karboksilne kiseline

Suspenciji pod mućkanjem, od 1,5 g (3R,4R)-1-(tert-butiloksikarbonil)-4-[3-(6-metoksi-4-kinolin-4-il)propil]-piperidin-3-karboksilne kiseline u 5 cm^3 diklorometana, doda se na temperaturi od oko 20°C , $1,75\text{ cm}^3$ čiste trifluoroacetne kiseline. Dobivena otopina se mućka tijekom 20 sati na istoj temperaturi, zatim se miješa pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 40°C . Dobije se 2,46 g di-trifluoroacetata (2R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karboksilne kiseline, u obliku ulja smeđe boje.

(3R,4R)-1-(t-butiloksikarbonil)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-piperidin-3-karboksilna kiselina pripremljena je kao u primjeru 6.

Primjer 19

(3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-3-il)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilna kiselina

Otopina od 0,6 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-3-il)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilata u 10 cm³ se pomiješa s 3,9 cm³ vodenog natrija 1 N, zatim se zagrijava na temperaturi od oko 65°C tijekom 16 sati. Smjesa se ohladi zatim se organska faza ekstrahira s 3 puta 50 cm³ etil acetata. Vodena faza se zakiseli s 3,9 cm³ klorovodične kiseline 1N. Otopina se povraća s 10 cm³ zasićene vodene otopine natrijevog bikarbonata zatim se organska faza ekstrahira s 2 puta 20 cm³ etil acetata i 2 puta 20 cm³ diklorometana, suši se na natrijevom sulfatu, filtrira i koncentrira na suho pod smanjenim tlakom (2 kPa), na temperaturi od oko 45°C. Dobije se 0,32 g (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-3-il)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilne kiseline, u obliku meringe bijele boje.

Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6,8 u ppm) : od 1,20 do 1,90 (mt: 7H); 2,43 (mt: 1H); od 2,50 do 3,00 (mt: 4H); 3,04 (t široki, J = 7,5 Hz : 2H); 3,55 (s : 2H); 3,93 (s : 3H); 7,15 (dd, J = 5 i 1,5 Hz : 1H); 7,32 (d, J = 5 Hz : 1H); od 7,35 do 7,50 (mt: 2H); 7,62 (dd, J = 5 i 3 Hz: 1H); 7,75 (dd, J = 3 i 1,5 Hz :4H); 7,92 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,62 (d, J = 5 Hz : 1H); od 12,00 do 13,00 (mf vrlo rašireni: 1H).

Metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-3-il)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilat

Postupa se kao u primjeru 2 ali s 1 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-il-prop-2-inil]piperidin-3-karboksilata, 0,9 g 3-jodotiofena, 0,2 g tetrakis(trifenilfosfin) paladija, 0,1 g bakrenog jodida, 0,060 g trifenilfosfina i 0,75 cm³ trietilamina. Dobiveni talog se pročisti kromatografijom pod atmosferskim tlakom na koloni silikagela (granulometrije 40-63 μ; promjera 3,5 cm; visine kolone 35 cm), eluira se etil acetatom a frakcije od 40 cm³ se pakuje. Frakcije 18 do 49 se spoje, zatim se miješaju pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 0,6 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-3-il)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilata, u obliku smeđeg ulja.

3-jodotiofen se može pripremiti prema N.A. PETASIS i surad., SINLETT. 1999.141.

Primjer 21

Diklorhidrat (3R,4R)-1-[2-(3-fluorofeniltio)etil]-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-piperidin-3-karboksilne kiseline

Količina od 0,8 g metil (3R,4R)-1-[2-(3-fluorofeniltio)etil]-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-piperidin-3-karboksilata u 10 cm³ metanola i 1,25 cm³ natrija 5N se zagrijava, uz mućkanje, na temperaturi od oko 60°C tijekom 4 sata. Reakciona smjesa se miješa pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 50°C. Dobivenom talogu, doda se 15 cm³ vode zatim se doda 2 cm³ vodene klorovodične kiseline 5N. Reakciona smjesa se ponovo miješa na suho. Dobiveni talog se usitni sa smjesom diklorometan/metanol (90/10 u volumenima). Natrijev klorid se filtrira, zatim se filtrat koncentrira pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 30°C. Dobivena meringa se usitni s dietil eterom. Nastala kruta tvar se filtrira. Dobije se 0,75 g krute tvari bež boje. Kruta tvar se rastopi u smjesi od 50 cm³ kloroforma i 50 cm³ acetontitila. Neoipljeni dio se filtrira, zatim se filtrat zakiseli s 20 cm³ klorovodičnog etera 1N. Reakciona smjesa se miješa pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 30°C. Dobiveni talog se usitni s dietil eterom. Nastala kruta tvar se filtrira zatim suši pod vakuumom. Dobije se 0,7 g diklorhidrata (3R,4R)-1-[2-(3-fluorofeniltio)etil]-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karboksilne kiseline, u obliku krute tvari bež boje.

Spektar R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d6,8 u ppm): od 1,25 do 1,90 (mt: 8H); 2,22 (mt: 2H); od 2,65 do 2,90 (mt: 2H); od 3,35 do 3,60 (mt: 4H); 3,91 i 3,93 (2s : 3H); 4,29 (mf: 1H); 5,28 (mt: 1H); 5,50 i 5,52 (2d, J = 4,5 Hz : 1H); 7,07 (mt: 1H); 7,28 (dd, J = 4 i 1Hz : 1H); od 7,35 do 7,45 (mt: 2H); od 7,50 do 7,60 (mt: 2H); 7,95 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,71 (d, J = 5 Hz : 1H).

Metil (3R,4R)-1-[2-(3-fluorofeniltio)etil]-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karboksilat

Otopini od 1,8 g metil (3R,4R)-1-[2-(3-fluorofeniltio)etil]-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propan-3-on]piperidin-3-karboksilat u 20 cm³ metanola, doda se uz mućkanje 0,16 g natrijevog borohidrida na temperaturi od oko 25°C. Reakciona smjesa se mućka na sobnoj temperaturi tijekom 2 sata. Nakon miješanja metanola pod smanjenim tlakom (5 kPa), smjesa se mućka s 50 cm³ diklorometana i 50 cm³ zasićene otopine amonijevog klorida. Organska faza se dekantira, zatim suši na magnezijevom sulfatu. Nakon filtriranja preko papira, koncentriranja pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 40°C, dobije se 1,6 g proizvoda koji se pročisti kromatografijom, pod atmosferskim tlakom, na koloni silikagela (granulometrije 20-45 μ; promjera 3 cm; 60 g), eluira se smjesom diklorometan-metanol (96/4 u volumenima), a frakcije od 10 cm³ se pakuje. Frakcije od 30 do 45 se spoje, zatim se koncentriraju pod smanjenim

tlakom (5 kPa) na oko 40°C. Dobije se 1,05 g metil (3R,4R)-1-[2-(3-fluorofenil)tio]etil-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)]piperidin-3-karboksilata, u obliku mobilnog ulja, smeđe boje.

Metil (3R,4R)-1-[2-(3-fluorofenil)tio]etil-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)]propan-3-on]piperidin-3-karboksilat može se pripremiti na sljedeći način:

Smjesa od 6,44 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)]propan-3-on]piperidin-3-karboksilata u 100 cm³ acetonitrila, 3,43 g 2-(3-fluorofenil)tioetil-1-klorida, 8,85 g kalijevog karbonata i 1,24 g kalijevog jodida se zagrijava na temperaturi od oko 65°C tijekom 48 sati. Nakon hlađenja, neotopljeni dio se filtrira. Filtrat se koncentrira pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 40°C. Uljni talog se pročisti kromatografijom, pod atmosferskim tlakom, na koloni silikagela (granulometrije 20-45 µ; promjera 6 cm; 250 g), eluira se smjesom diklorometan-acetatetil-metanol (50/50/3 u volumenima), a frakcije od 50 cm³ se pakupe. Frakcije 19 do 25 se pakupe i spoje, zatim koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na oko 40°C. Dobije se 2,1 g metil (3R,4R)-1-[2-(3-fluorofenil)tio]etil-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)]propan-3-on]piperidin-3-karboksilat, u obliku smeđeg mobilnog ulja.

2-(3-fluorofenil)tioetil-1-klorid može se dobiti na sljedeći način:

Otopini od 10 g 3-fluorotiofenola, 0,1 cm³ alikvata 336 u 125 cm³ 1,2-diklorometana, doda se, kap po kap, otopina od 3,75 g pastila natrija u 50 cm³ destilirane vode. Temperatura se penje do 33°C. Reakciona smjesa se mučka na sobnoj temperaturi tijekom 5 sati. Reakciona smjesa se dekantira. Organska faza se pere s 50 cm³ HCl-a 0,1N, 50 cm³ destilirane vode, zatim se suši na magnezijevom sukladu. Nakon filtriranja preko papira, koncentriranja pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 40°C, dobije se 15 g taloga koji se pročisti kromatografijom pod atmosferskim tlakom, na koloni silikagela (granulometrije 20-45 µ; promjera 6 cm; 400 g), eluira se cikloheksanom a frakcije od 100 cm³ se pakupe. Frakcije 15 do 40 se pakupe, spoje, zatim se koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na oko 40°C. Dobije se 13,6 g 2-(3-fluorofenil)tioetil-1-klorida u obliku mobilnog bezbojnog ulja.

Metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)]propil]-1-(3-fenilpropil)piperidin-3-karboksilat

Otopini pod mućkanjem, od 1,59 g metil (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)]propil]-1-(3-fenilpropil)piperidin-3-karboksilata u 25 cm³ metanola, doda se u malini frakcijama, na temperaturi od oko 20°C, pod inertnom atmosferom, 0,15 g natrijevog borohidrida. Smjesa se zatim mučka tijekom 75 minuta na temperaturi od oko 20°C. Zatim se doda 15 cm³ destilirane vode i zadrži se na 40°C temperaturi. Smjesa, mliječnog izgleda, se koncentrira pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 30°C. Dobiveni talog se povraća u 40 cm³ destilirane vode pomiješane s 80 cm³ diklorometana, mučka se, zatim dekantira. Organska faza se pretače, zatim pere s 40 cm³ vode, suši na magnezijevom sulfatu. Nakon filtriranja preko papira, zatim miješanja otopine pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 40°C, dobije se 1,39 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)]propil]-1-(3-fenilpropil)piperidin-3-karboksilat, u obliku krute, ljepljive tvari izgledom poput meringe, narančaste boje.

Metil (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)]propil]-1-(3-fenilpropil)piperidin-3-karboksilat, može se pripremiti na sljedeći način:

Suspencija od 4,51 g metil (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)]propil]piperidin-3-karboksilata i 2,3 g kalijevog karbonata u 75 cm³ acetona zapijava se uz mućkanje na temperaturi od oko 58°C. Na toj temperaturi, se doda kap po kap otopina od 2,5 cm³ 1-bromo-3-fenilpropana u 7,5 cm³ acetona. Grijanje se nastavi tijekom 19 sati. Nakon hlađenja, reakciona masa se filtrira; kolač se pere s dva puta 30 cm³ acetona. Filtrat i vode od pranja se spoje, koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 30°C. Dobije se 7,12 g proizvoda u obliku ulja koje se pročisti kromatografijom pod atmosferskim tlakom na koloni silikagela (granulometrije 20-45 µ; promjera 7 cm; mase 712 g), eluira se smjesom kloroform-metanol-amonijev hidroksid (12/2,25/0,38 u volumenima), a frakcije od 65 cm³ se pakupe. Frakcije 9 do 14 se spoje, zatim koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 30°C. Dobije se 6,7 g ulja koje se podvrgne drugom pročišćavanju pomoću kromatografije pod atmosferskim tlakom na koloni silikagela (granulometrije 20-45 µ; promjera 4,8 cm; mase 336 g), eluira se smjesom etil acetata i metanola (9/1 u volumenima), a frakcije od 20 cm³ se pakupe. Frakcije 71 do 22 se spoje zatim se koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 30°C. Dobije se 1,66 g metil (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)]propil]-1-(3-fenilpropil)piperidin-3-karboksilata, u obliku ulja smeđe boje.

Metil (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)]propil]piperidin-3-karboksilat, može se pripremiti na sljedeći način:

Otopina od 19,4 g (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)]propil]-1-(butiloksikarbonil)piperidin-3-karboksilne kiseline (sadržaj do 80 %) u 355 cm³ metanola se ohladi na temperaturu od oko -30°C. Doda se, uz mućkanje, 7,7 cm³ tionil klorida a temperatura se zadrži između -25 i -30°C. Nakon adicije, smjesa se zadrži na oko -30°C tijekom 30 minuta, zatim se ostavi da se povraća na temperaturu od oko 20°C. Nakon mućkanja na sobnoj temperaturi tijekom 19 sati, reakciona smjesa se koncentrira pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 30°C. Dobiveni talog se povraća s 300 cm³ vode pomiješane s 200 cm³ diklorometana, zatim se mučka. Organska faza se dekantira; vodena faza se ponovo ekstrahira s 200 cm³ diklorometana. Vodena otopina se podesi na pH 8 progresivnim dodavanjem natrijevog hidrogenokarbonata. Nakon ekstrakcije alkalne otopine dobivene s 3 puta 200 cm³ diklorometana, spojeni organski ekstrakti se peru s 2 puta 200 cm³ vode, zatim se suše na magnezijevom sulfatu. Nakon filtriranja preko papira, organska

otopina se koncentrira pod smanjenim tlakom (5kPa), na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 4,51 g metil (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karboksilata, u obliku laka smeđe boje.

(3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(tert-butoksi-karbonil)piperidin-3-karboksilna kiselina može se pripremiti na sljedeći način:

Otopina od 36 g (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-3-vinilpiperidina u 54 cm³ acetona se ohladi na temperaturu od oko 0°C. Doda se tijekom 15 minuta, pod mućkanjem, 150 cm³ sumporne kiseline 3 M, a temperatura se održava između 0 i 5°C. Temperatura se spusti na oko 0°C i doda se kap po kap, smjesa otopine od 32 g natrijevog permanganata u 200 cm³ destilirane vode. Reakciona smjesa se mućka dodatnih 45 minuta na temperaturi između 10°C i 15°C, zatim se pusti da se temperatura popne na oko 20°C. Nakon mućkanja tijekom 3 sata na toj temperaturi, reakciona masa se ohladi na temperaturu od oko 0°C, zatim se polako doda 160 cm³ kalijeve lužine 38 % koncentracije na temperaturi nižoj od 10°C. Nakon 30 minuta mućkanja na temperaturi od oko 10°C, smjesa se filtrira. Kolač se povrti u 300 cm³ vode pomiješane s 15 cm³ 38 % natrijeve lužine i mućka se tijekom 20 minuta. Nakon filtriranja, zatim pranja kolača s 2 puta 200 cm³ destilirane vode, filtrati se spoje, zatim se pomiješaju s 24 g di-terciobutildikarbonata. Otopina se mućka na temperaturi od oko 20°C tijekom 15 sati.

Nakon dodavanja jedne litre etil acetata, i mućkanja smjesa se dekantira, vodenasta faza se odvoji zatim se podesi na pH5 dodavanjem 38 cm³ vodene klorovodične kiseline 37% koncentracije. Smjesa se ekstrahira ponovo s pet puta 1 litrom etil acetata. Ekstrakti se spoje zatim se peru s 2 puta 1 litrom vode zasićene natrijevim kloridom. Organska otopina se suši na magnezijevom sulfatu, filtrira preko papira, koncentrira pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 21,2 g (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(t-butiloksikarbonil)piperidin-3-karboksilna kiselina, u obliku krute tvari smeđe boje koja se otapa na 114°C i postaje tjestasta.

(3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-3-vinilpiperidin može se dobiti primjenom metode opisane u zahtjevu za patent FR 2354771.

Primjer 22

Diklorhidrat (3R,4R)-1-[2-(3-fluorofeniltio)etil]-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karboksilne kiseline

Količina od 0,9 g metil (3R,4R)-1-[2-(3-fluorofeniltio)etil]-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karboksilata u 12 cm³ metanola i 1,4 cm³ natrija 5N se zagrijava, uz mućkanje, na temperaturi od oko 60°C tijekom 4 sata. Reakciona smjesa se miješa pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 50°C. Dobivenom talogu, doda se 15 cm³ vode zatim se doda 2,1 cm³ vodene klorovodične kiseline 5N. Reakciona smjesa se ponovo miješa na suho. Dobiveni talog se povrti sa smjesom diklorometan-metanol (90/10 u volumenima). Natrijev klorid se filtrira, zatim se filtrat koncentrira pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 30°C. Dobivena meringa se usitni s etil eterom. Nastala kruta tvar se filtrira. Dobije se 0,9 g krute tvari bež boje. Ova kruta tvar se otopi u smjesi od 50 cm³ kloroforma, i 50 cm³ acetonitrila. Neotopljeni dio se filtrira, zatim se filtrat zakiseli s 20 cm³ klorovodičnog : etera 1N. Reakciona smjesa se miješa pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi i od oko 30°C. Dobiveni talog se usitni s etil eterom. Nastala kruta tvar se filtrira zatim suši pod vakuumom. Dobije se 0,8 g (3R,4R)-1-[2-(3-fluorofeniltio)etil]-4-[3-(R,S)-f]luoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karboksilne kiseline, u obliku krute tvari bež boje.

Spektar R.M.N. ¹H (600 MHz (CD₃)₂SO d6 uz dodavanje nekoliko kapi CD₃COOD d4, na temperaturi od oko 383K, δ u ppm) : od 1,40 do 2,25 i od 2,65 do 3,65 (mts : 16H); 3,96 (s : 3H); 6,31 (mt, JHF = 47 Hz : 1H); 7,03 (mt: 1H); 7,25 (mt: 2H); od 7,30 do 7,45 (mt : 2H); 7,53 (mt: 1H); 7,57 (mt: 1H); 8,09 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,82 (d, J = 5 Hz: 1H).

Metil (3R,4R)-1-[2-(3-Fluorofeniltio)etil]-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karboksilat

1,7 g metil (3R,4R)-1-[2-(3-Fluorofeniltio)etil]-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karboksilata se otopi u 17 cm³ diklorometana, pod atmosferom argona. Doda se, kap po kap, uz mućkanje na 20°C, 0,5 cm³ trifluorid dietilaminosulfida. Nakon 2 sata mućkanja na sobnoj temperaturi, reakciona smjesa se ohladi na 15°C, zatim se doda kap po kap, 20 cm³ zasićene otopine natrijevog hidrogenokarbonata. Organska faza se dekantira, zatim se vodena faza ekstrahira s 2 puta 50 cm³ diklorometana. Spojeni organski ekstrakti se peru s 2 puta 50 cm³ destilirane vode, zatim se suše na magnezijevom sulfatu. Nakon filtriranja preko papira, otopina se miješa pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 30°C. Dobije se 1,6 g smeđeg ulja koje se pročisti u dva puta kromatografijom pod atmosferskim tlakom na koloni silikagela (granulometrije 20-45 μm; promjera 3 cm; 60 g), eluira se smjesom diklorometan/metanol (98/2 u volumenima) a frakcije od 10 cm³ se pokupe. Prvi put, pokupe se frakcije 15 do 25. Drugi put, se pokupe frakcije 18 do 30. Ove frakcije se spoje, zatim se koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa). Dobije se 0,92 g metil (3R,4R)-1-[2-(3-Fluorofeniltio)etil]-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karboksilata, u obliku smeđeg ulja.

Metil (3R,4R)-1-[2-(3-Fluorotenilij)etil]-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karboksilat, dobije se kao što je opisano u primjeru 21.

Primjer 23

- 5 Diklorhidrat (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(1,3-tiazol-2-iltio)etil]piperidin-3-karbokasilne kiseline

Smjesa od 0,21 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(1,3-tiazol-2-iltio)etil]piperidin-3-karbokasilata, i 0,33 cm³ vodenog natrija 5N u 3 cm³ metanola, se zagrijava na temperaturi od oko 60°C, uz mućkanje, tijekom 18 sati. Nakon hlađenja, reakciona smjesa se miješa pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 40°C; talog se povrti u 6 cm³ vode zatim se pere sa 6 cm³ etil acetata. Vodena faza se miješa na suho pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 80°C. Dobiveni talog se usitni u 5 cm³ diklorometana, zatim se zakiseli dodavanjem 1 cm³ diizopropil klorovodičnog etera 3,3 N. Neotopljeni dio se filtrira, pere s 2 puta 3 cm³ smjese diklorometan/metanol (90/10 u volumenima). Filtrat se miješa pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 0,19 g diklorhidrata (3R,4R)-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(1,3-tiazol-2-iltio)etil]piperidin-3-karbokasilne kiseline, u obliku krute amorfne tvari bež boje, koja se otapa na oko 75°C i postaje tjestasta

Spektar R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆ uz dodavanje nekoliko kapljica CD₃COOD d₄, na temperaturi od 373K, δ u ppm): od 1,35 do 2,15 i od 2,50 do 3,70 (mt : 16H); 3,94 (s: 3H); 5,28 (mt: 1H); od 7,40 do 7,75 (mt: 5H); 7,99 (d, J = 9 Hz : 1H) : 8,72 (d, J = 5Hz : 1H).

Metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-Hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(1,3-tiazol-2-iltio)etil]piperidin-3-karbokasilat

Postupajući prema analogiji s primjerom 21, ali s metil (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(1,3-tiazol-2-iltio)etil]piperidin-3-karbokasilatom i natrijevim borohidridom, dobije se 0,17 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(1,3-tiazol-2-iltio)etil]piperidin-3-karbokasilata, u obliku viskozno ulja žute boje.

Infracrveni spektar (CCl₄): 3550-3150 m⁻¹ v OH alkohol; 2949 cm⁻¹ vCH alifatski; 1736 cm⁻¹ vC=O; 1228 cm⁻¹ v C-O eter; 1031 cm⁻¹ vC-O alkohol; 854 cm⁻¹ γCH kinolin.

Metil (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(1,3-tiazol-2-iltio)etil]piperidin-3-karbokasilat može se pripremiti prema analogiji s primjerom 4, od metil (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karbokasilata i 2-(2-kloro-etiltio)-tiazola.

2-(2-kloro-etiltio)-tiazol može se pripremiti na sljedeći način:

U otopini pod mućkanjem, od 1,47 g 2-merkaptotiazola i 1,95 g kalijevog karbonata u 12,5 cm³ dimetilformamida, otapa se na temperaturi od oko 20° C, 1,2 cm³ 1-bromo -2-kloroetana. Smjesa se zatim mućka tijekom 2 sata na temperaturi od oko 20°C. Neotopljeni dio se filtrira, pere s 2 puta 5 cm³ dimetilformamida. Filtrat se pretoči na smjesu od 50 cm³ stucanog leda i 50 cm³ destilirane vode, zatim se doda 50 cm³ dtetil etera. Smiješa se mućka, zatim dekantira. Vodena faza se dekantira, zatim ekstrahira s 2 puta 25 cm³ dietil etera . Spojene hlapive faze se peru s dva puta 25 cm³, zatim se suše na magnezijevom sulfatu. Nakon filtriranja preko papira, organska otopina se miješa pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 2,11 g 2-(2-kloro-etiltio)-tiazola, u obliku mobilnog ulja žute boje.

Primjer 24

- 50 Diklorhidrat (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-karbokasilne kiseline

Smjesa od 0,45 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-karbokasilata, 3,5 cm³ metanola, i 0,54 cm³ vodenog natrija 5N, se zagrijava pod mućkanjem na temperaturi od oko 60°C tijekom 20 sati. Nakon miješanja otapala pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 40°C, dobiveni talog se povrti u 3 cm³ vodene otopine 6N klorovodične kiseline . Otopina se miješa u istim uvjetima, zatim se dobiveni talog usitni u smjesi diklorometan-metanol (90/10 u volumenima). Neotopljeni dio se filtrira, pere s 2 puta 1 cm³ te smjese. Filtrat se suši na natrijevom sulfatu, zatim se koncentrira pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 40°C. Nakon sušenja na zraku, dobije se 0,16 g diklorhidrata (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-karbokasilne kiseline, u obliku krute tvari bež boje, koja se otapa, uz omekšavanje, na oko 148°C.

Spektar R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 uz dodavanje nekoliko kapi CD_3COOD d_4 , δ u ppm): od 1,35 do 2,30 i od 2,80 do 3,75 (mts : 16H); 3,98 i 4,00 (2s : 3H); od 5,40 do 5,63 (nit: 1H); od 7,05 do 7,15 (mt: 1H); od 7,25 do 7,40 (mt: 1H); od 7,50 do 7,80 (mt: 3H); 8,00 (mt: 1H); 8,24 (d široki, $J = 9 \text{ Hz}$: 1H); 9,05 (d, $J = 5 \text{ Hz}$: 1H).

5 Metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-karbokasilat

Postupajući prema analogiji s primjerom 21, ali s metil (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio) etil]piperidin-3-karbokasilatom i natrijevim borohidridom, dobije se 0,95 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio) etil]piperidin-3-karbokasilata, u obliku narančastog ulja.

10

Infracrveni spektar (CH_2Cl_2): 3600-3150 cm^{-1} v OH alkohol; 2951 cm^{-1} vCH alifatski; 1732 cm^{-1} vC=O; 1228 cm^{-1} v C-O eter, 1031 cm^{-1} v C-O alkohol; 847 cm^{-1} γ CH kinolin.

15

Metil (3R,4R)-4-[3-(okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil)-1-[2-(2-tieniltio) etil]piperidin-3-karbokasilat može se pripremiti prema analogiji s primjerom 4, od metil (3R,4R)-4-[3-(okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karbokasilat i 2-(2-kloro-etiltio)-tiofena.

2-(2-kloro-etiltio)-tiofen se može pripremiti na sljedeći način:

20

U otopinu pod mućkanjem, od 8,25 cm^3 vodene otopine natrija 20 % koncentracije i 14,6 cm^3 1-bromo-2-kloro-etana, ulije se uz mućkanje na temperaturi od oko 20°C 4,72 cm^3 tiofen-2-tiola. Smjesa se zatim mućka tijekom 6 sati na temperaturi od oko 20°C. Doda se zatim, 40 cm^3 etil etera, organska faza se pere vodom, zatim se suši na magnezijevom sulfatu. Nakon filtriranja preko papira, organska otopina se miješa pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 40°C. Dobiveni talog se pročisti kromatografijom pod smanjenim tlakom na 50 kPa dušika, na koloni silikagela (granulometrije 20-45 p. ; promjera 4,5 cm; težine silicija 250 g), eluira se smjesom cikloheksan-dietil acetat (95/5 u volumenima). Dobije se 7,27 g 2-(2-kloro-etiltio)tiofan, u obliku mobilnog ulja žute boje.

25

Primjer 25

Diklorhidrat (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-fluorofenil) prop-2-inil]piperidin-3-karbokasilne kiseline

30

Otopina od 1,3 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-fluorofenil) prop-2-inil]piperidin-3-karbokasilata u 15 cm^3 dioksana se pomiješa s 2,1 cm^3 vodenog natrija 5N, zatim se zagrijava na temperaturi od oko 60°C tijekom 16 sati. Nakon hlađenja, dobivena otopina se koncentrira pod smanjenim tlakom (2 kPa), na temperaturi od oko 45°C. Dobiveni talog se pročisti kromatografijom pod tlakom argona, (50 kPa) ha koloni silikagela Amicon (granulometrije 20-45 μ ; promjera 4 cm; visine 24 cm), eluira se smjesom kloroforma, metanola i amonijaka (24/12/1 u volumenima) a frakcije od 30 cm^3 se pakuje. Frakcije 41 do 58 se spoje, zatim se miješaju pod smanjenim tlakom (2 kPa), na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 1,0 g meringe koja se stavi da se otopi u 8 cm^3 acetona. Ova otopina se doda u 5 cm^3 otopine klorovodičnog etera 1 N. Nakon 5 minuta mućkanja, dobivena kruta tvar se filtrira, zatim suši u stalnoj težini pod smanjenim tlakom (2 kPa), na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 820 mg diklorhidrata (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-(6-metoksikinolin 4-il)propil]-1-[3-(3-fluorofenil) prop-2-inil]piperidin-3-karbokasilne kiseline; u obliku krute higroskopne bijele tvari.

40

Spektar R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 uz dodavanje nekoliko kapi CD_3COOD d_4 , δ u ppm): od 1,35 do 2,30 i od 2,90 do 3,65 (mts: 12H); 3,99 (s : 3H); od 4,20 do 4,50 (mt: 2H); od 5,40 do 5,60 (mt: 1H); od 7,25 a 7,70 (mt: 5H); od 7,70 do 7,80 (mt: 1H); 7,99 (mt: 1H); 8,20 (d, $J = 9 \text{ Hz}$: 1H); 9,01 (d široki, $J = 5 \text{ Hz}$: 1H).

45

Metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-fluorofenil) prop-2-inil]piperidin-3-karbokasilat

50

Otopini pod mućkanjem, od 2 g metil (3R,4R)-4-[3-okso-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-fluorofenil) prop-2-inil]piperidin-3-karbokasilata u 30 cm^3 metanola, doda se u dvije porcije, na temperaturi od oko 20°C i pod inertnom atmosferom, 0,193 g natrijevog borohidrida. Smjesa se zatim mućka tijekom 3 sata na temperaturi od oko 20°C. Zatim se doda 10 cm^3 destilirane vode i zadrži se na istoj temperaturi. Smjesa se koncentrira pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 40°C. Dobiveni talog se povraća u 25 cm^3 destilirane vode. Smjesa se ekstrahira s ukupno 150 cm^3 diklorometana. Organske faze se spoje, zatim se peru u tri navrata s 30 cm^3 vode, zatim se suše na magnezijevom sulfatu. Nakon filtriranja preko papira, zatim miješanja otapala pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 40°C, dobije se 1,8 g meringe koja se pročisti kromatografijom pod atmosferskim tlakom na koloni silikagela Amicon (granulometrije 20-45 n; promjera 3 cm; visine 30 cm), eluira se etil acetatom a frakcije od 50 cm^3 se pakuje. Frakcije 17 do 28 se spoje, zatim se miješaju pod smanjenim tlakom (2 kPa), na temperaturi od oko 40°C. Tako se dobije 1,4 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-fluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-karbokasilata, u obliku meringe svijetlo žute boje.

60

Metil (3R,4R)-4-[3-okso-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-fluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-karbokasilat može se dobiti na sljedeći način:

Otopni od pod mućkanjem, od 1,97 g metil (3R,4R)-4-[3-okso-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(prop-2-inil)piperidin-3-karbokasilata u 40 cm³ acetonitrila, doda se, pod inertnom atmosferom, na temperaturi od oko 20°C, 0,404 g tetrakis(trifeni-fosfin)paladija, 0,118 g trifenilfosfina i 0,191 g bakrenog jodida. Zatim se doda 0,90 g 3-trifluorjodobenzola, zatim 1,40 cm³ trietilamina. Smjesa se mućka tijekom 15 sati na temperaturi od oko 20°C, zatim se filtrira preko celita. Kolač se pere s 3 puta 10 cm³ acetonitrila. Spojeni filtrati se koncentriraju pod smanjenim tlakom (2kPa), na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 4,3 g ulja koje se pročisti kromatografijom pod atmosferskim tlakom, na koloni silikagela (granulometrije 20-45 μ; promjera 3 cm; visine 60 cm), eluira se etil acetatom, a frakcije od 50 cm³ se pakupe. Frakcije 21 do 42 se spoje, miješaju pod smanjenim tlakom (2kPa), na temperaturi od oko 35°C. Dobije se 2 g metil (3R,4R)-4-[3-okso-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-fluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-karbokasilata, u obliku ulja žute boje.

Metil (3R,4R)-4-[3-okso-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(prop-2-inil)piperidin-3-karbokasilat se može dobiti na sljedeći način:

Suspenciji pod mućkanjem, od 15 g diklorhidrata metil (3R,4R)-4-[3-okso-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karbokasilata, u 150 cm³ bezvodnog dimetilformamida, a pod inertnom atmosferom, doda se, na temperaturi od oko 20°C, 19,6 cm³ trietilamina, zatim nakon 45 minuta, 3,95 cm propargil bromida razblaženog u 5 cm³ bezvodnog dimetilformamida. Nakon 15 minuta mućkanja na temperaturi od oko 20°C, smjesa se zagrijava tijekom 4 sata na temperaturi od oko 45°C. Nakon hlađenja, reakciona smjesa se ulije u smjesu od 150 cm³ etil acetata i 150 cm³ destilirane vode. Smjesa se mućka nekoliko minuta, zatim se organska faza dekantira. Vodeni sloj se ekstrahira s 2 puta 150 cm³ etil acetata. Organske faze se spoje, peru s 3 puta 200 cm³ destilirane vode, suše na natrijevom sulfatu. Nakon filtriranja, zatim miješanja otapala pod smanjenim tlakom (2 kPa), na temperaturi od oko 40°C, dobije se 13,8 g ulja koje se pročisti kromatografijom pod atmosferom argona (50 kPa), na koloni silikagela (granulometrije: 40-63 μ: promjera 5 cm; visine 34 cm), eluira se smjesom etil acetata i cikloheksana (Q/l u volumenima) do frakcije 40 zatim etil acetatom za sljedeće uz skupljanje frakcija od 50 cm³. Frakcije 23 do 70 se spoje , zatim se miješaju pod smanjenim tlakom (2 kPa), na temperaturi od oko 45°C. Dobije se 8,2 g metil (3R,4R)-4-[3-okso-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(prop-2-inil)piperidin-3-karbokasilat, u obliku ulja narančaste boje.

Diklorhidrat metil (3R,4R)-4-[3-okso-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-piperidin-3-karbokasilata, može se dobiti kako je opisano u primjeru 21.

Primjer 26

Diklorhidrat (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilne kiseline

Otopina od 1,3 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilata u 13 cm³ dioksana se pomiješa s 2 cm³ vodenastog natrija 5N, zatim se zagrijava na temperaturi od oko 60°C tijekom 3 sata. Nakon hlađenja, dobivena otopina se koncentrira pod smanjenim tlakom (2 kPa), na temperaturi od oko 45°C. Dobiveni talog se povraća u 75 cm destilirane vode. Vodena faza se pere s ukupno 75 cm³ diklorometana. Vodena faza se koncentrira do zapreminine od 10 cm³, hladi se na temperaturi od oko 5°C zatim se zakiseli do pH 1 dodavanjem klorovodične kiseline 5N. Nakon 12 sati mućkanja na temperaturi od 20°C, vodena faza se koncentrira pod smanjenim tlakom (2 kPa), na temperaturi od oko 45°C. Dobiveni talog se povraća u 50 cm³ acetona. Dobivena otopina se koncentrira pod smanjenim tlakom (2 kPa), na temperaturi od oko 45°C. Dobiveni talog se pročisti kromatografijom pod atmosferom argona (50 kPa) na koloni silikagela (granulometrije 20-45 μ; promjera 3 cm; visine 30 cm), eluira se smjesom kloroforma, etanola i amonijaka (24/12/1 u volumenima) a frakcije od 15 cm³ se pakupe. Frakcije 19 do 53 se spoje, zatim se miješaju pod smanjenim tlakom (2 kPa), na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 0,8 g meringe koja se stavi otapati u 7 cm³ diklorometana. Ova otopina se doda u 9 cm³ otopine klorovodičnog estera 1 N. Nakon 5 minuta mućkanja na temperaturi od oko 20°C, dobivena kruta tvar se filtrira, pere s 50 cm³ dietil oksida zatim se suši u stalnoj težini pod smanjenim tlakom (2 kPa), na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 0,92 g diklorhidrata (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilne kiseline, u obliku kristala prljavo bijele boje.

Spektar R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃OD d4, δ u ppm): od 1,50 do 2,30 (mt: 7H); 3,06 i 3,11 (2 mts : 1H); od 3,15 do 3,95 (mt: 4H); 4,03 i 4,04 (2s : 3H); od 4,15 do 4,45 (mt : 2H); 5,55 i 5,66 (2 mts : 1H); 7,04 (mt: 1H); 7,37 (mt: 1H); 7,51 (d, J = 5 Hz: 1H); 7,62 i 7,69 (2s široki: 1H); 7,77 (dd, J = 9 i 2 Hz : 1H); od 8,10 i 8,20 (mt: 2H); 8,92 i 9,94 (mt: 1H).

Metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilat

Otopini pod mućkanjem, od 1,6 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-3-okso-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilata, u 15 cm³ metanola, doda se u jednoj porciji, na temperaturi od 20°C i pod inertnom

atmosferom, 0,15 g natrijevog borohidrida. Smjesa se zatim mučka tijekom 2,5 sata na temperaturi od oko 25°C. Zatim, se doda kap po kap, tijekom oko 10 minuta, 15 cm³ destilirane vode i održi se na temperaturi od oko 15°C. Smjesa se koncentrira pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 40°C. Dobiveni talog se povrti u 20 cm³ destilirane vode. Smjesa se ekstrahira s ukupno 100 cm³ diklorometana. Organske faze se spoje, suše na natrijevom sulfatu zatim miješaju pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 40 °C. Dobivena kruta tvar se pročisti kromatografijom pod tlakom argona (50 kPa), na koloni silikagela (granulometrije 20-45 µ; promjera 3 cm; visine 35 cm), emira se smjesom etil acetata i cikloheksana (8/2 u volumenima), a frakcije od 15 cm³ se pokupe. Frakcije 38 do 59 se spoje, zatim miješaju pod smanjenim tlakom (2 kPa), na temperaturi od oko 40°C. Tako se dobije se 1,3 g (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-2-il)prop-2-inil]piperidini-3-karboksilat, u obliku meringe.

Metil (3R,4R)-4-[3-okso-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilat može se dobiti na sljedeći način:

Otopini pod mućkanjem, od 1,97 g metil (3R,4R)-4-[3-okso-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(prop-2-inil) piperidin-3-karboksilat, u 40 cm³ acetonitrila, doda se, pod inertnom atmosferom, na temperaturi od oko 20°C, 0,404 g tetrakis (trifenilfosfin) paladija, 0,118 g trifenilfosfina i 0,191 g bakrenog jodida. Zatim se doda 0,84 cm³ 2-jodotiofena, zatim 1,40 cm³ trietilamina. Smjesa se mučka tijekom 48 sati na temperaturi od oko 20°C, zatim se filtrira preko celita. Kolač se pere acetonitriлом. Spojeni filtrati se koncentriraju pod smanjenim tlakom od (2 kPa), na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 4,2 g ulja koje se pročisti kromatografijom pod tlakom argona (50 kPa), na koloni silikagela (granulometrije 20-45 µ; promjera 3 cm; visine 30 cm), eluira se smjesom etil acetata i cikloheksana (8/2 u volumenima), a frakcije od 15 cm³ se pokupe. Frakcije 16 do 32 se spoje, miješaju pod smanjenim tlakom (2 kPa), na temperaturi od oko 5°C. Dobije se 1,6 g metil (3R,4R)-4-[3-okso-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-2-il)prop-2-inil]piperidini-3-karboksilat, u obliku ulja narančaste boje.

Metil (3R,4R)-4-[3-okso-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(prop-2-inil)piperidin-3-karboksilat, može se dobiti kao Stojce navedeno u primjeru 25.

Primjer 27

Monoklorohidrat (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilne kiseline

Otopina od 1,6 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilata u, 16 cm³ dioksana pomiješa se s 2,5 cm³ vodenog natrija 5N, zatim se zagrijava na temperaturi od oko 60°C tijekom 50 sati. Nakon hlađenja, dobivena otopina se koncentrira pod smanjenim tlakom (2 kPa), na temperaturi od oko 45°C. Dobiveni talog se povrti u 50 cm³ acetona zatim se koncentrira pod smanjenim tlakom (2 kPa), na temperaturi od oko 45°C.

Dobiveni talog se pročisti kromatografijom pod tlakom argona (50 kPa) na koloni silikagela (granulometrije : 20-45 µ; promjera 3,5 cm; visine 34 cm), eluira se smjesom kloroform, metanol i amonijak (24/12/1 u volumenima) a frakcije od 15 cm³ se pokupe. Frakcije 16 do 28 se spoje, zatim se miješaju pod smanjenim tlakom (2 kPa), na temperaturi od oko 40°C. Kruta tvar se povrti u acetonu zatim se koncentrira pod smanjenim tlakom (2 kPa), na temperaturi od oko 45°C. Dobije se 0,72 g meringe koja se otopi u 8 cm³ diklorometna. Ova otopina se doda u 8 cm³ otopine klorovodičnog etera 1 N. Nakon 15 minuta mućkanja na temperaturi od oko 20°C, dobivena kruta tvar se filtrira, zatim suši u stalnoj težini pod smanjenim tlakom od (2-kPa), na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 0,74 g monoklorohidrata (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilne kiseline, u obliku kristala prljavo bijele boje koji se otapaju na 166°C.

Spektar R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, na temperaturi od 383K, δ uppm) : 1,68 (mt: 2H); 1,87 (mt: 1H); 1,89 (mt: 1H); od 2,05 do 2,25 (mt: 3H); od 3,05 do 3,45 (mt: 5H); 3,98 (s : 3H); 4,25 (AB granično : 2H); 6,31 (mt, JHF = 16 Hz : 1H); 7,12 (dd, J = 5 i 3,5 Hz : 1H); od 7,35 do 7,45 (mt: 2H); od 7,45 do 7,55 (mt: 2H); 7,64 (d, J = 5Hz: 1H); 8,05 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,80(d, J = 5 Hz: 1H).

Metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilat

Otopini od 3,4 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilata, pod inertnom atmosferom, u 50 cm³ diklorometana, doda se kap po kap, tijekom približno 15 minuta, otopina od 1,14 cm³ sumpornog dietilamino tri sulfida u 10 cm³ diklorometana. Nakon 9 sati mućkanja na temperaturi od oko 20°C, reakciona smjesa se ohladi na temperaturi od oko 10°C a 60 cm³ zasićene otopine natrijevog hidrogenokarbonata dodaje se tijekom približno 15 minuta. Organska faza se dekantira, zatim pere s 300 cm destilirane vode. Organska faza se suši na natrijevom sulfatu, filtrira zatim koncentrira pod smanjenim tlakom (2 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobiveni talog se pročisti kromatografijom pod tlakom argona (50 kPa) na koloni silikagela (granulometrije : 20-45 µ; promjera 4 cm; visine 31 cm), eluira se smjesom etil acetata i cikloheksana (1/1 u volumenima) a frakcije od 15 cm³ se pokupe. Frakcije 34 do 65 se spoje, zatim se miješaju pod smanjenim tlakom (2 kPa), na temperaturi od oko 40°C. Kruta tvar se povrti u acetonu zatim se koncentrira pod smanjenim tlakom (2 kPa),

na temperaturi od oko 45°C. Dobije se 1,8 g od 0.74 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilata, u obliku ulja žute boje.

Metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilat može se pripremiti kao stoje opisano u primjeru 26.

Primjer 28

Diklorhidrat (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-fluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilne kiseline

Otopina od 1,48 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-fluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilata u 15 cm³ dioksana i 2,4 cm³ vodenog natrija 5N, se zagrijava na temperaturi od oko 60°C, tijekom 17 sati. Nakon hlađenja, dobivena otopina se koncentrira pod smanjenim tlakom (2 kPa), na temperaturi od oko 45°C. Dobiveni talog se povraća u 50 cm³ acetona zatim se koncentrira pod smanjenim tlakom (2 kPa), na temperaturi od oko 45°C. Dobiveni talog se pročisti kromatografijom pod atmosferskim tlakom na koloni silikagela (granulometrije 20-45 µ; promjera 2,8; zapremnine 150 cm³), eluira se smjesom diklorometan, metanol i amonijak (1 10/20/3) u volumenima) a frakcije od 20 cm³ se pokupe. Frakcije koje sadrže očekivani proizvod se spoje, zatim se miješaju pod smanjenim tlakom (2 kPa), na temperaturi od oko 40°C. Kruta tvar se povraća u 25 cm³ acetona zatim se doda 5 cm³ otopine klorovodičnog etera 1 N i 20 cm³ dietil oksida. Nakon 2 sata mućkanja na temperaturi od oko 20°C, dobivena kruta tvar se filtrira, zatim suši sa stalnom težinom pod smanjenim tlakom (2 kPa), na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 0,6 g diklorhidrata (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-fluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilne kiseline, u obliku krute tvari.

Spektar R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, na temperaturi od 373K, δ u ppm) : od 1,55 do 1,95 (mt: 3H); od 2,00 do 2,30 (mts : 4H); od 3,15 do 3,50 (mt: 5H); 3,99 (s : 3H); 4,31 (AB granično : 2H); 6,38 (mt, J_{HF} = 47 Hz : 1H); od 7,25 do 7,55 (mt: 5H); 7,55 (dd, J = 9 i 2,5 Hz : 1H); 7,60 (d, J = 5 Hz : 1H); 8,12 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,84 (d, J = 5 Hz: 1H).

Metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-fluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilat

Otopini od 4,2 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-fluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilata, pod inertnom atmosferom u 75 cm³ diklorometana, ohlađenoj na temperaturi od oko 15°C, doda se kap po kap, tijekom približno 15 minuta, otopina od 1,4 cm³ sumpornog dietilamino trisulfida u 5 cm³ diklorometana. Nakon 9 sati mućkanja na temperaturi od oko 25°C, doda se 100 cm³ zasićene otopine natrijevog hidrogeno-karbonata pazeći da temperatura ne prijeđe 25°C. Organska faza se dekantira zatim pere sa 100 cm³ destilirane vode. Organska faza se suši na magnezijevom sulfatu, filtrira zatim koncentrira pod smanjenim tlakom (2 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobiveni talog se pročisti kromatografijom pod atmosferskim tlakom na koloni silikagela (granulometrije: 20-45 µ; promjera 4 cm; visine 42 cm), eluira se etil acetatom a frakcije od 70 cm³ se pokupe. Frakcije 19 do 35 se spoje, zatim miješaju pod smanjenim tlakom (2 kPa), na temperaturi od oko 40°C. Kruta tvar se povraća u acetonu zatim se koncentrira pod smanjenim tlakom (2 kPa), na temperaturi od oko 45°C. Dobije se 3,1 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-fluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilata, u obliku ulja žute boje.

Metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3-fluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilat može se pripremiti kao stoje opisano u primjeru 25.

Primjer 29

(3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-hidroksi-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-2-il)prop-2-inil]piperidin

Smjesi pod mućkanjem, od 0,5 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilata u 10 cm³ toluena, ohlađenoj na -20°C, doda se 4,2 cm³ 20% otopine diizobutil aluminijevog hidrida u toluenu. Mućkanje se nastavi tijekom 3 sata na toj temperaturi zatim se doda 15 cm³ zasićene otopine amonijevog klorida, mućkanje se nastavi tijekom 15 minuta i pusti se da temperatura naraste blizu 20° C. Vodena faza se dekantira, suši na bezvodnom magnezijevom sulfatu, filtrira i koncentrira na suho pod smanjenim tlakom (2 kPa).

Dobiveni talog se pročisti kromatografijom na koloni silikagela (granulometrije : 20-45 µ; promjera 2 cm; visine 20 cm), eluira se, pod tlakom od 50 kPa dušika, diklorometanom zatim smjesom diklorometan-metanol (90/5 u volumenima) a frakcije od 30 cm³ se pokupe. Frakcije 14 do 16 se spoje, zatim se miješaju pod smanjenim tlakom 85 kPa, na temperaturi od oko 40°C. Dobiveni talog se povraća u 5 cm³ diklorometana i filtrira se. Filtrat se koncentrira na suho pod smanjenim tlakom (2 kPa). Dobije se 0,17 g (3R,4R)-3-hidroksimetil-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-2-il)prop-2-inil]piperidin, u obliku gume.

Spektar R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ u ppm) : od 1,25 do 1,90 (mt: 8H); 2,22 (mt: 2H); 2,65 i 2,90 (mt: 2H); od 3,35 do 3,60 (mt: 4H); 3,91 i 3,93 (2s : 3H); 4,29 (mf: 1H); 5,28 (mt: 1H); 5,50 i 5,52 (2d, $J = 4,5$ Hz : 1H); 7,07 (mt: 1H); 7,28 (dd, $J = 4$ i 1 Hz : 1H); od 7,35 do 7,45 (mt: 2H); od 7,50 do 7,60 (mt: 2H); 7,95 (d, $J = 9$ Hz : 1H); 8,71 (d, $J = 5$ Hz: 1H).

Metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-2-il)prop-2-il]piperidin-3-karboksilat se dobije kao stoje opisano u primjeru 26.

Primjer 30

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-2-il)prop-2-il]piperidin-3-karboksilat

Postupajući prema analogiji s primjerom 21, ali s metil (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(1,3-tiazol-2-iltio)etil]-3-piperidin-3-karboksilat i natrijevim borohidridom, dobije se 0,33 g (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-3-hidroksimetil 1-[2-(1,3-tiazol-2-iltio)etil]-3-piperidin, u obliku ulja.

Spektar R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , u ppm) : od 1,10 do 2,20 - od 2,55 do 2,90 i od 3,30 do 3,60 (mts : 16H); 2,60 (t, $J = 6,5$ Hz : 2H); 3,93 i 3,94 (2s : 3H); 4,26 (mf: 1H); 5,27 (mt : 1H); od 5,50 do 5,60 (mt: 1H); od 7,35 do 7,45 (mt: 2H); 7,56 (mt: 1H); 7,63 (d, $J = 3$ Hz: 1H); 7,71 (d, $J = 3$ Hz : 1H); 7,95 (d, $J = 9$ Hz: 1H); 8,72 (d, $J = 5$ Hz: 1H).

Metil (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(1,3-tiazol-2-iltio)etil]-3-piperidin-3-karboksilat se priprema prema analogiji s primjerom 4, od metil (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karboksilata i od 2-bromo-1-(1,3-tiazol-2-iltio)etana.

Metil (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karboksilat se priprema kao što je opisano u primjeru 21.

Primjer 32

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-3-il)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilna kiselina

Otopina od 0,73 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-3-il)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilata, 7,6 cm^3 dioksana i 1,22 cm^3 vodenog natrija 5N, se zagrijava na temperaturi od oko 60°C. uz mućkanje tijekom 3 sata i 30 minuta. Nakon hlađenja na temperaturi od oko 20°C, reakciona smjesa se koncentrira pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobiveni talog se pročisti kromatografijom pod tlakom argona (55 kPa) na koloni silikagela (granulometrije 40-63 H; promjera 5 cm; zapremnine silicija 120 cm^3) eluira se najprije sa 1120 cm^3 smjese diklorometan-metanola-acetonitril (92/8/7 u volumenima). Zatim se eluira s 224 cm^3 iste smjese (ali sastava 92/12/7 u volumenima), zatim s 224 cm^3 iste smjese (sastava 92/16/7 u volumenima), zatim sa 400 cm^3 smjese diklorometan-metanol (50/50 u volumenima) i napokon sa 400 cm^3 čistog metanola. Pokupe se frakcije od 112 cm^3 , zatim frakcije od 7 cm^3 . Frakcije 173 do 468 se spoje zatim isparavaju pod smanjenim tlakom (2 kPa) na temperaturi od oko 35°C. Dobije se meringa koja se suši pod smanjenim tlakom (30 Pa) na temperaturi od oko 30°C tijekom 4 do 5 sati. Dobije se 0,33 g (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-3-il)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilne kiseline, u obliku krute tvari poput meringe, bež boje, koja se otapa na 113-115°C.

Spektar R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ u ppm). promatra se smjesa dvaju diastereoizomera: od 1,40 do 1,95 i od 2,30 do 2,95 (mts : 12H); 3,53 i 3,55 (2s : 2H u cijelosti) ; 3,90 i 3,92 (2s : 3H u cijelosti); 5,24 (mt: 1H); od 5,35 do 5,65 (mf rašireni : 1H); 7,14 (d, $J = 5$ Hz : 1H); od 7,30 do 7,45 (mt: 2H); 7,53 i 7,55 (2d, $J = 5$ Hz : 1H u cijelosti); 7,60 (dd, $J = 5$ i 3 Hz : 1H); 7,74 (mt : 1H); 7,94 (d, $J = 9,5$ Hz : 1H); 8,70 (d, $J = 5$ Hz : 1H).

Metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-3-il)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilat

Postupa se kao za pripremu metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-3-il)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilata, od 1,2 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(prop-2-inil)piperidiii-3-karboksilata u 20 cm^3 acetoni trila, 0,067 g trifenilfosfina, 0,227 g tetrakis(trifenilfosfin)paladija, 0,115 g bakrenog jodida i 10 cm^3 acetonitrila zatim 0,84 cm^3 trietilamina, 0,95 g 3-jodotiofena i 5 cm^3 acetonitrila. Reakciona smjesa se filtrira zatim se kolač pere s 30 cm^3 acetonitrila. Filtrat se ispari pod smanjenim tlakom (2 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobiveni talog se povraća sa 100 cm^3 diklorometana. Nastala organska otopina se pere s 3 puta 50 cm^3 zasićene otopine natrijevog klorida, suši se na natrijevom sulfatu, filtrira, zatim koncentrira pod smanjenim tlakom u istini uvjetima kao gore. Dobiveni talog se pročisti kromatografijom pod tlakom argona 55 kPa, na koloni silikagela (granulometrije: 40-63 u; promjera 4 cm; zapremnine silicija 220 cm^3), eluira se etil acetatom. Pokupi se frakcija od 180 cm^3 zatim frakcije od 10 cm^3 . Frakcije 73 do 300 se spoje zatim koncentriraju pod smanjenim tlakom (2 kPa) na

temperaturi od oko 45°C. Dobije se 0,96 g proizvoda koji se stavi u reakciju s 0,76 g 3-jodotiofena, 0,022 g bakrenog jodida, 0,054 g trifenilfosfina, 0,67 cm³ trietilamina, 0,181 g tetrakis(trifenilfosfin)paladja u 27 cm³ acetonitrila na temperaturi od oko 20°C, tijekom 16 sati. Reakciona smjesa se filtrira; kolač se pere s 30 cm³ acetonitrila. Filtrat se koncentrira pod smanjenim tlakom (2 kPa) na temperaturi od 40°C. Dobiveni talog se rastopi u 50 cm³ diklorometana; otopina se pere s 3 puta 25 cm³ zasićene otopine natrijevog klorida, dekantira se zatim suši na natrijevom sulfatu, filtrira se i koncentrira pod smanjenim tlakom (2 kPa) na temperaturi od oko 35°C. Dobije se 1,15 g taloga koji se pročisti kromatografijom pod tlakom argona od 55 kPa, na koloni silikageia (granulometrije: 40-63 μ; promjera 4 cm; zapremnine silicija 120 cm³) eluira se etil acetatom. Najprije se pokupi frakcija od 110 cm³ zatim frakcije od 8 cm³. Frakcije 68 do 260 se spoje, koncentriraju pod smanjenim tlakom (2 kPa) na temperaturi od oko 45°C. Dobije se 0,73 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-341)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilata, u obliku meringe žute boje.

Infracrveni spektar (CCl₄) 3600-3200 cm⁻¹ vOH; 2950 cm⁻¹ vCH alifatski; 1739 cm⁻¹ vC=O; 1241 cm⁻¹ v C-O eter 626 cm⁻¹ γ CH tiofen

Metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(prop-2-inil)piperidin-3-karboksilat

Suspencija od 2,45 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karboksilata, 2,1 g kalijevog karbonata, 0,95 g kalijevog jodida, 0,6 cm³ propargil bromida u 50 cm³ acetonitrila se mučka tijekom 40 sati na temperaturi od oko 20°C, u inertnoj atmosferi. Nakon filtriranja reakcoione mase, filtrat se ispari pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobiveni talog se pročisti kromatografijom na koloni silikagela (granulometrije 20-45 μ; promjera 2,5 cm; mase 50 g) eluira se etil acetatom a frakcije od 60 cm³ se pokupe. Frakcije 6 do 12 se spoje zatim koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 135 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(prop-2-inil)piperidin-3-karboksilata, u obliku gume.

Infracrveni spektar (CCl₄) 3600-3200cm⁻¹ vOH; 3311 cm⁻¹ v CH acetilenski; 2950 cm⁻¹ vCH alifatski; 1740 cm⁻¹ v C=O; 1242 cm⁻¹ v C-O eter

3-jodotiofen se može pripremiti prema N.A. PETASIS i surad., SYNLETT., 141, (1988).

Primjer₃

(3R,4R)-4-[3-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-karboksilna kiselina, diastereoizomer A i (3R,4R)-4-[3-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-karboksilna kiselina, diastereoizomer B.

Količina od 1,36 g (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio) etil]piperidin-3-karboksilne kiseline otopljene u 100 cm³ diklorometana kromatografira se na koloni od 35 cm i 6 cm promjera, kondicioniranoj sa 700 g DAISO silicija (granulometrije 5-15 μ). Elucija se izvodi smjesom diklorometan-metanol (92/8 u volumenima) koja sadrži 0,05 % trietilamina. Protok je 90 cm³ u minuti a detekcija se izvodi ultraljubičastim zrakama do 280 nm. Ovaj postupak vodi do postizanja dvaju diastereoizomera. Frakcije koje odgovaraju prvom se koncentriraju na suho pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C, zatim se dobiveni talog suši u komori za sušenje pod smanjenim tlakom (13 Pa) na temperaturi od oko 40°C Dobije se 0,28 g (3R,4R)-4-[3-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio) etil]piperidin-3-karboksilne kiseline, diastereoizomer A. ($\alpha_D^{20} = -73,8^\circ \pm 1,4$, u 0,5 % diklorometanu), u obliku meringe žute boje. Frakcije koje odgovaraju drugom diastereoizomeru se obrađuju kao prethodno. Dobije se (3R,4R)-4-[3-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-karboksilna kiselina, diastereoizomer B. ($\alpha_D^{20} = +71,2^\circ \pm 1,2$, u 0,5 %diklorometanu). u obliku meringe žute boje.

diastereoizomer A : Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO, δ u ppm): od 1,35 do 1,75 i 1,94 (mts : 7H); 2,2 (mt: 1H); 2,36 (d široki, J = 10,5 Hz : 1H); od 2,50 do 2,65 (mt: 1H); 2,61 (t, J = 7 Hz : 2H); 2,76 (mt: 1H); od 2,85 do 3,05 (mt: 1H); 2,98 (mt: 2H); 3,95 (s : 3H); 5,22 (mt: 1H); 5,51 (d široki, J = 4,5 Hz : 1H); 7,07 (dd, J = 5 i 4 Hz : 1H); 7,22 (d široki, J = 4 Hz : 1H); 7,36 (mt: 1H); od 7,35 do 7,45 (mt : 2H); 7,64 (d široki, J = 5 Hz : 1H); 7,95 (d, J = 9,5 Hz : 1H); 8,72 (d, J = 5 Hz: 1H).

diastereoizomer B Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO, δ u ppm): od 1,20 do 1,95 (mts : 7H); 2,22 (mt: 1H); 2,39 (d široki, J = 10,5 Hz : 1H); od 2,50 do 2,95 (mt: 3H); 2,60 (t, J = 7 Hz : 2H); 2,97 (mt: 2H); 3,92 (s : 3H); 5,25 (mt: 1H); 5,51 (mf: 1H); 7,06 (dd, J = 5 i 3,5 Hz : 1H); 7,20 (dd, J = 3,5 i 1,5 Hz : 1H); 7,40 (mt: 2H); 7,53 (d, J = 5 Hz : 1H); 7,63 (dd, J = 5 i 1,5 Hz: 1H); 7,93 (d, J = 10 Hz : 1H); 8,70 (d, J = 5 Hz : 1H).

Primjer 34

Diklorhidrat (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(terciobutiltio)etil]piperidin-3-karboksilne kiseline

- 5 Otopini od 0,26 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(terciobutiltio)etil]piperidin-3-karboksilata u 5 cm³ metanola doda se uz mućkanje i u inertnoj atmosferi, 1 cm³ vodenog natrija 5N. Nakon zagrijavanja otopine na temperaturi od oko 60°C, zatim hlađenja na sobnoj temperaturi, reakciona masa se ispari pod smanjenim tlakom (2,8 kPa) na temperaturi od oko 60°C. Dobiveni talog se povrti s 5 cm³ destilirane vode, zatim se
- 10 doda 5 cm³ koncentrirane klorovodične kiseline (d=1,18). Smjesa se isparava pod smanjenim tlakom (2,8 kPa) na temperaturi od oko 60°C. Dobiveni talog se povrti u 4 cm³ smjese diklorometan-metanol (90/10 u volumenima). Dobiveni bijeli precipitat se filtrira, pere s 2 puta 2 cm³ iste smjese. Filtrat se koncentrira pod smanjenim tlakom (2,8 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobiveni proizvod se suši pod smanjenim tlakom (16 kPa) na temperaturi od oko 60°C. Dobije se 0,29 g (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(terciobutiltio)etil]piperidin-3-karboksilne kiseline, u obliku krute tvari bež boje koja se otapa uz omekšavanje na oko 169°C.

- 15 Spektar R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆ na temperaturi od 383K, δ u ppm). Promatra se smjesa dvaju diastereoizomera:
1,34 i 1,36 (2s : 9H u cijelosti); od 1,40 do 2,35 i od 2,90 do 3,70 (mts : 12H); 3,00 (t široki, J = 8 Hz : 2H); 3,26 (t, J = 8 Hz : 2H); 4,01 (s : 3H); 5,40 (mt : 1H); od 7,55 do 7,70 (mt : 2H); 7,82 (mt : 1H); 8,22 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,88 (d, J = 5 Hz : 1H); od 10,90 do 11,45 (mf rašireni: 1H).
- 20

Metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-Hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(terciobutiltio)etil]piperidin-3-karboksilat

- 25 Tijekom 16 sati, zagrijava se na temperaturi refluksa, uz mućkanje i u inertnoj atmosferi, 0,717 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(terciobutiltio)etil]piperidin-3-karboksilata u 15 cm³ acetonitrila i 15 cm³ metanola s 0,43 g 2-kloroetilterciobutil sulfida u prisutnosti 0,33 g kalijevog karbonata i 0,4 g kalijevog jodida. Nakon hlađenja reakcione smjese na temperaturi od oko 20°C, neotopljeni dio se filtrira. Filtrat se isparava pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobiveni talog se pročisti kromatografijom pod tlakom dušika
- 30 od 100 kPa na koloni silikagela (granulometrije 40-63 μ; promjera 3,5 cm; visine 35 cm) eluira se smjesom diklorometan-metanol (97/3 u volumenima) a frakcije od 35 cm³ se pakuje. Frakcije 54 do 70 se spoje zatim isparavaju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 0,265 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(terciobutiltio)etil]piperidin-3-karboksilata, u obliku laka smeđe boje.
- 35 Infracrveni spektar (CCl₄) 3550-3100 cm⁻¹ v OH alkohol; 2959 cm⁻¹ v CH alifalski; 1736 cm⁻¹ v C=O; 1242; 1228 cm⁻¹ v C-O eter, 1034 cm⁻¹ v C-O alkohol 853 cm⁻¹ γCH kinolin

2-kloroetilterciobutil sulfid se može pripremiti primjenom metode opisane u patentu EP 136878.

40 Primjer 35

Diklorhidrat (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(ciklopentiltio)etil]piperidin-3-karboksilne kiseline

- 45 Otopini od 0,48 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(ciklopentiltio)etil]piperidin-3-karboksilata u 10 cm³ metanola doda se uz mućkanje i pod inertnom atmosferom, 2 cm³ vodenog natrija 5 N. Nakon 16 sati zagrijavanja smjese na temperaturi od oko 60°C, reakciona masa se ispari pod smanjenim tlakom (2,9 kPa) na temperaturi od oko 60°C, dobiveni talog se povrti sa 4,3 cm³ destilirane vode pomiješane sa 4,3 cm³ 28 % klorovodične kiseline. Neotopljeni dio se filtrira, zatim se filtrat isparava u uvjetima kao gore. Dobiveni talog se mućka u smjesi diklorometan-metanol (90/10 u volumenima). Nastali precipitat se filtrira i pere s 3 puta 2,5 cm³ iste smjese.
- 50 Filtrat se ispari pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 0,48 g diklorhidrata (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(ciklopentiltio)etil]piperidin-3-karboksilne kiseline, u obliku meringe zelene boje, koja se otapa uz omekšavanje na temperaturi od oko 156°C.

- 55 Spektar R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆ na temperaturi od 373K, δ u ppm). Promatra se smjesa dvaju diastereoizomera :
od 1,45 do 2,30 i od 2,90 do 3,60 (mts : 20H); 2,98 (t široki, J = 7,5 Hz : 2H); 3,22 (mt : 1H); 3,30 (t, J = 7,5 Hz : 2H); 4,00 (s : 3H); 5,37 (mt : 1H); od 7,50 do 7,65 (rat : 2H); 7,77 (mt : 1H); 8,17 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,85 (d, J = 5 Hz : 1H).

Metil-(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(ciklopentiltio)etil]piperidin-3-karboksilat

- 60 Tijekom 3 h 14 na temperaturi refluksa, zagrijava se, uz mućkanje i pod inertnom atmosferom, 0,717 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karboksilata u 15 cm³ acetonitrila i 15 cm³ metanola s

0,439 g 90 % 2-kloroetilciklopentil sulfida u prisustvu 0,331 g kalijevo­g karbonata i 0,4 g kalijevo­g jodida. Nakon hlađenja reakcione smjese na temperaturi od oko 20°C, neotopljeni dio se filtrira zatim pere acetonitrilom. Filtrat se ispari pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobiveni talog se pročisti kromatografijom pod tlakom dušika od 100 kPa na koloni silikagela (granulometrije 40-63 promjera 3,5 cm; visine 45 cm), eluira se smjesom diklorometan-metanol (95/5 u volumenima) a frakcije od 35 cm³ se pokupe. Frakcije 25 do 45 se spoje, zatim se isparavaju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 0,48 metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(ciklopentiltio)etil]piperidin-3-karboksilata, u obliku laka tamnozeleno boje.

10 Infracrveni spektar (CCl₄) 3550-3100 cm⁻¹ v OH alkohol; 2951 cm⁻¹ v CH alifatski; 1736 cm⁻¹ vC=O; 1242 ; 1228cm⁻¹ v C-O eter; 1034 cm⁻¹ vC-O alkohol; 853 cm⁻¹ γCH kinolin

2-kloroetilciklopentil sulfid se može pripremiti primjenom metode opisane u zahtjevu za patent FR 395 260.

15 Primjer 36

Dildorhidrat (3R,4R)-1-[2-(3-fluorofeniltio)etil]-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-piperidin-3-octene kiseline

Smjesa od 0,48 g metil (3R,4R)-1-[2-(3-fluorofenitio)etil]-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-octene kiseline u 10 cm³ dioksana pomiješanog s 0,78 cm³ vodenog natrija 5N, se mučka tijekom 20 sati na temperaturi od oko 60°C. Nakon hlađenja na temperaturi od oko 20°C, reakciona masa se isparava pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C, zatim se razblaži s 10 cm³ vode. pH se podese na 4 dodavanjem dovoljne količine vodene limunske kiseline. Smjesa se isparava pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C, zatim se dobiveni talog povra­ti sa 70 cm³ vode i 20 cm³ etanola. Smjesa se podese na pH 9, zatim se isparava pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 50°C. Nakon povrata dobivenog taloga s 50 cm³ smjese 28 % kloroform-metanol-amonijev hidroksid (12/3/0,5 u volumenima), mineralne soli se filtriraju. Filtrat se ispari pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C Dobije se 1,2 g proizvoda koji se pročisti kromatografijom pod atmosferskim tlakom na koloni silikagela (granulometrije 20-45 u.; promjera 2 cm; visine 25 cm) eluira se smjesom 28 % kloroform-metanol-amonijev hidroksid (12/3/0,5), a najprije se pokupe frakcije od 100 cm³, zatim frakcije od oko 15 cm³. Frakcije 8 do 18 se spoje zatim koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 0,31 g proizvoda u obliku meringe blijedo žute boje koja se mučka s 13 cm³ vodene " klorovodične kiseline 0,1 N, tijekom 2 sata na temperaturi od oko 20°C. Nakon dodavanja 5 cm³ dioksana i mućkanja tijekom još dva sata na temperaturi od oko 20°C, dioksan se ispari pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobivena otopina se zamrzne zatim se liofilizira. Dobije se 0,35 g diklorhidrata (3R,4R)-1-[2-(3-fluorofeniltio)etil]-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-octene kiseline, u obliku liofilizata bijele boje.

35 Spektar R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆ na temperaturi od 383K, δ u ppm): od 1,45 do 1,95 (mt: 8H); 2,33 (dd, J = 16 i 5,5 Hz: 1H); od 2,45 do 2,60 (mt: 1H); od 2,90 do 3,55 (mt : 10H); 4,00 (s : 3H); 7,06 (t široki, J = 8 Hz : 1H); 7,28 (d, J = 8 Hz : 2H); 7,41 (mt: 1H); 7,46 (d, J = 5 Hz : 1H); 7,48 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,51 (dd, J = 9,5 i 2,5 Hz: 1H); 8,07 (d, J = 9,5 Hz : 1H); 8,72 (d, J = 5 Hz: 1H).

40 Metil (3R,4R)-1-[2-(3-fluorofeniltio)etil]-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-acetat

Smjesa od 0,76 g metil (3R,4R)- 4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-acetata i 0,42 g 2-(3-fluorofeniltio)etil-1-klorida u 15 cm³ acetonitrila pomiješanog s 1,4 g kalijevo­g karbonata i 0,15 g kalijevo­g jodida se zagrijava uz mućkanje i pod inermom atmosferom na temperaturi od oko 70°C tijekom 20 sati. Nakon dodavanja 0,1 g kalijevo­g jodida i 5 dodatnih sati zagrijavanja, reakciona smjesa se ohladi na temperaturi od oko 20°C, razblaži se s 15 cm³ vode zatim se ekstrahira s 2 puta 20 cm etil acetata. Spojeni ekstrakti se peru s 30 cm³ vodene klorovodične kiseline N. Kisela otopina se odvoji zatim se alkalizira (pH 8-9) dovoljnom količinom zasićene vodene otopine natrijevog hidrogenokarbonata. Smjesa se ekstrahira s 2 puta 30 cm³ etil acetata. Ekstrakti se suše na magnezijevom sulfatu, filtriraju se zatim isparavaju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C Dobije se 0,71 g ulja koje se pročisti kromatografijom pod atmosferskim tlakom na koloni silikagela (granulometrije; 20-45 μ; promjera 2,5 cm; zapremine silicija 120 cm³) eluira se smjesom diklorometan-metanol (99/1 u volumenima). Najprije se pokupi frakcija od 500 cm³ zatim se pokupe frakcije od oko 15 cm³. Frakcije 10 do 20 se spoje zatim isparavaju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 0,48 g metil (3R,4R)-1-[2-(3-fluorofeniltio)etil]-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-acetata, u obliku ulja žute boje.

[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-acetata, u obliku ulja žute boje.

60 Infracrveni spektar (CH₂Cl₂) 2934,1861 cm⁻¹ v CH alifatski; 2807, 2767 cm⁻¹ vCH₂ N(CH₂)₃; 1730 cm⁻¹ vC=O ester; 1242,1227 cm⁻¹ vC-O eter; 848 cm⁻¹ γCH kinolin

Metil (3R,4R)- 4-[3-(6-Metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-acetat

Smjesa od 2,8 g (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(tert.butiloksikarbonil) piperidin-3-octene kiseline u 100 cm³ bezvodnog metanola pomiješanog s 1 cm³ 95 % sumporne kiseline se zagrijava, uz mućkanje, na temperaturi ključanja tijekom 2 sata. Nakon hlađenja na temperaturi od oko 20°C, reakciona masa se isparava pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C, zatim se dobivenom talogu doda 20 cm³ zasićene vodene otopine natrijevog hidrogenokarbonata. Smjesa se ekstrahira s 4 puta 20 cm³ diklorometana. Spojeni ekstrakti se suše na magnezijevom sulfatu, filtriraju se zatim isparavaju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 2,25 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-acetata, u obliku ulja smeđe boje.

- 10 Infracrveni spektar (CH₂Cl₂) 2954, 2865 cm⁻¹ v CH alifatski; 2788 cm⁻¹ v CH₂ N(CH₂)₂; 1736 cm⁻¹ vC=O ester; 1242,1227 cm⁻¹ v C-O eter; 848 cm⁻¹ γCH kinolin

(3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(tert.butiloksikarbonil) piperidin-3-octena kiselina

- 15 Otopini od 2 g (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(tert.butiloksikarbonil) piperidin-3-acetaldehidne kiseline u 100 cm³ acetona, doda se uz mućkanje i pod inertnom atmosferom na temperaturi od oko 20°C, 1,48 g kalijevog permanganata prethodno otopljenog u 45 cm³ destilirane vode, zatim 220 cm³ acetona. Dobivena smjesa se mućka tijekom 2 sata na temperaturi od oko 20°C, zatim nakon hlađenja na temperaturi između 0 i 5°C, doda se otopina od 5 g natrijevog sulfita u 150 cm³ vode. Smeđi precipitat manganovog dioksida se filtrira na celitu, zatim se acetone ispari pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Reakcionoj smjesi se doda dovoljna količina limunske kiseline da se postigne pH od 4-5. Smjesa se ekstrahira s 2 puta 100 cm³ etil acetata. Spojeni ekstrakti se suše na magnezijevom sulfatu, filtriraju se zatim isparavaju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 2,8 g (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(tert.butiloksikarbonil) piperidin-3-octene kiseline, u obliku meringe bijele boje.

- 25 Infracrveni spektar (KBr) 2977, 2932, 2868 cm⁻¹ vCH alifatski; 3000-2200 cm⁻¹ v OH kiselina 1734 cm⁻¹ vC=O kiselina; 1689 cm⁻¹ vC=O karbamat; 1391,1365 cm⁻¹ δ_{as} CH₃; 1246 cm⁻¹ v C-O eter; 1170 cm⁻¹ v C-O karbamat; 848 cm⁻¹ γCH kinolin

- 30 (3R,4R)-4-[3-(6-Metoksikinolin-4-il)propil]-1-(tert.butiloksikarbonil) piperidin-3-acetaldehid

Otopini od 3,5 g oksalil klorida u 80 cm³ diklorometana, ohlađenoj na temperaturi od oko -60°C, doda se uzastopno uz mućkanje i pod atmosferom dušika, otopina od 5,6 cm³ dimetilsulfoksida otopljenog u 80 cm³ diklorometana, zatim 13,5 g (3R,4R)-3-(2-hidroksietil)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(tert.butiloksikarbonil) piperidina otopljenog u 80 cm³ diklorometana i na kraju 26,5 cm³ trietilamina otopljenog u 80 cm³ diklorometana. Dobivena otopina se zadrži tijekom 1 sata na oko -60°C, zatim 3h 1/2 na temperaturi od oko 20°C. Nakon razblaživanja sa 150 cm³ diklorometana, reakciona smjesa se pere s 2 puta 300 cm³ vode. Dekantirana organska otopina se suši na magnezijevom sulfatu, filtrira se, zatim isparava pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 12,7 g smeđeg ulja koje se povraća sa 400 cm³ dietil etera. Nastala otopina se pere s 2 puta 300 cm³ vode, zatim s 1 puta 300 cm³ 5% vodene otopine limunske kiseline i na kraju s 2 puta 300 cm³ vode. Organska otopina se suši na magnezijevom sulfatu, zatim se koncentrat pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 7,73 g (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(tert.butiloksikarbonil) piperidin-3-acetaldehid, u obliku ljepljive gume žute boje.

- 45 Infracrveni spektar (CCl₄) 2978, 2932, 2864 cm⁻¹ v CH alifatski; 2717 cm⁻¹ v CH aldehid; 1729 cm⁻¹ vC=O aldehid; 1694 cm⁻¹ vC=O karbamat; 1391,1366 cm⁻¹ δ_{as} CH₃; 1242 cm⁻¹ v C-O eter; 1158 cm⁻¹ v C-O karbamat; 844 cm⁻¹ γCH kinolin

(3R,4R)-3-(2-hidroksietil)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(tert.butiloksikarbonil) piperidin

- 50 Otopina od 2 g (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(tert.butiloksikarbonil)-3-vinilpiperidina 0,72 cm³ boran trietilamina u 10 cm³ toluena se mućka pod inertnom atmosferom na temperaturi od oko 110°C tijekom 10 sati. Reakciona masa se koncentrira na suho pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 60°C. Dobije se 2,1 g meringe narančaste boje koja se rastopi u 9 cm³ acetona i kojima se doda 1,9 cm³ 5%-ne vodene klorovodične kiseline. Nakon mućkanja smjese tijekom 20 minuta na temperaturi od oko 20°C, reakciona masa se koncentrira pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 40°C. Dobiveni talog se povraća sa 7,5 cm³ tetrahidrofurana, 6,2 cm³ 30 % vodensatog natrija i 7,5 cm³ vodikovog peroksida u 30% vodenoj otopini. Smjesa se zagrijava tijekom 3 sata na temperaturi refluksa. Nakon hlađenja, reakciona smjesa se mućka s 30 cm³ kloroforma na temperaturi od oko 20°C. Vodena faza se dekantira; organska faza se pere s 3 puta 30 cm³ vode zatim 1 puta 20 cm³ zasićene vodene otopine natrijevog klorida. Nakon sušenja na magnezijevom sulfatu organska otopina se koncentrira pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 1,7 g ulja žutosmeđe boje koje se pročisti kromatografijom pod atmosferskim tlakom na koloni silikagela (granulometrije 40-63 u; promjera 3,5 cm; mase 60 g) eluira se smjesom diklorometan-metanol (95/5 u omjerima) uz skupljanje frakcija od 20 cm³. Frakcije 4 i 5 se spoje, isparavaju pod

smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 0,95 g (3R,4R)-3- (2-hidroksietil)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(tert.butiloksikarbonil) piperidina, u obliku meringe žutonarančaste boje.

Infracrveni spektar (KBr) 3550-3100 cm^{-1} v OH alkohol; 2972,2931,2865 cm^{-1} v CH alifatski-; 1690 cm^{-1} vC=O karbamat; 1391,1365 cm^{-1} δ_{as} CH₃; 1244,1228 cm^{-1} v C-O eter; 1158 cm^{-1} vC-O karbamat; 1031 cm^{-1} v C-O alkohol; 845 cm^{-1} γ CH kinolin

(3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-H-(tert.butiloksikarbonil)-3-vinilpiperidin

Otopini od 5 g klorhidrata (3R,4R)- 4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-3-vinilpiperidina u 50 cm^3 diklorometana, doda se uz mućkanje na temperaturi od oko 20°C 4 cm^3 trietilamina, zatim 3,15 g di-terciobutil dikarbonata. Nakon 45 minuta dobivena otopina se pere s 2 puta 30 cm^3 vode, suši se na magnezijevom sulfatu zatim koncentrira pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 6 g (3R,4R)-4-[3-(6-Metoksikinolin-4-il)propil]-1-(tert-butiloksikarbonil)-3-vinilpiperidina, u obliku ulja smeđe boje.

Infracrveni spektar (CH₂Cl₂) 2972, 2933, 2860 cm^{-1} v CH alifatski; 1680 cm^{-1} vC=O karbamat; 1391,1365 cm^{-1} δ_{as} CH₃; 1244,1228 cm^{-1} v C-O eter; 1165 cm^{-1} v C-O karbamat; 845 cm^{-1} δ CH kinolin

Klorhidrat (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-3-vinilpiperidina može se dobiti primjenom metode opisane u zahtjevu za patent FR 2354 771.

Primjer 37

Diklorhidrat (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(cikloheksiltio)etil]piperidin-3-octene kiseline

Smjesa od 0,3 g metilnog (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(cikloheksiltio)etil]piperidin-3-acetata u 8 cm^3 dioksana u prisutnosti 0,5 cm^3 vodenog natrija 5N se zagrijava uz mućkanje, na temperaturi od oko 60°C tijekom 20 sati. Nakon hlađenja na temperaturi od oko 20°C, reakciona smjesa se isparava pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se meringa žute boje koja se pročisti kromatografijom pod atmosferskim tlakom na koloni silikagela (granulometrije 20-45 μ ; promjera 1,6 cm; zapremnine silicija 40 cm^3) eluira se smjesom 28 % kloroform-metanol-amonijev hidroksid (12/3/0,5 u volumenima) uz sakupljanje najprije frakcija od 125 cm^3 , zatim frakcija od oko 10 cm^3 . Frakcije 3 do 7 se spoje zatim isparavaju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 0,27 g laka koji se povrati s 5 cm^3 dioksana, 11 cm^3 vodene klorovodične kiseline 0,1 N i 14 cm^3 destilirane vode. Dioksan se ispari pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C; zatim se taložna otopina liofilizira. Dobije se 0,29 g diklorhidrata (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(cikloheksiltio)etil]piperidin-3-octene kiseline, u obliku liofilizata bijele boje.

Spektar R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆ na temperaturi od 383K, δ u ppm): od 1,25 do 2,05 (mt: 18H); 2,33 (dd, J = 16 i 5,5 Hz : 1H); od 2,50 do 2,60 (mt: 1H); 2,83 (mt : 1H); od 2,95 do 3,30 (mt: 10H); 4,00 (s : 3H); 7,45 (d, J = 5 Hz : 1H); 7,48 (d, J = 2 Hz : 1H); 7,51 (dd, J = 9,5 i 2 Hz : 1H); 8,08 (d, J = 9,5 Hz : 1H); 8,72 (d, J = 5 Hz : 1H).

Metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(cikloheksiltio)etil]piperidin-3-acetat

Smjesa od 1,2 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-acetata, 0,65 g 2-kloroetilcikloheksil sumpora u 25 cm^3 acetonitrila pomiješanog s 2,3 g kalijevog karbonata i 0,55 g kalijevog jodida se zagrijava uz mućkanje i pod inernom atmosferom . na temperaturi od oko 80°C tijekom 4 sata. Nakon hlađenja na temperaturi od oko 20°C, reakciona smjesa se pomiješa s 30 cm^3 vode zatim se ekstrahira s 2 puta 200 cm^3 etil acetata. Spojeni organski ekstrakti se peru s 2 puta 40 cm^3 vodene klorovodične kiseline N. Nakon dekantacije spojeni kiseli ekstrakti se alkaliziraju zasićenom vodenom otopinom natrijevog hidrogenokarbonata, zatim se ekstrahiraju s 2 puta 100 cm^3 dietil acetata. Organski ekstrakti se spoje, zatim se suše na magnezijevom sulfatu, filtriraju se, isparavaju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 0,80 g smeđeg ulja koje se pročisti kromatografijom pod atmosferskim tlakom na koloni silikagela (granulometrije: 20-45 μ ; promjera 2,5 cm; zapremnine silicija 120 cm^3) eluira se najprije smjesom diklorometan-metanol (99/1 u volumenima), a najprije se pokupe frakcije od 250 cm^3 , zatim se eluira smjesom diklorometan-metanol (99/1 u volumenima) a pokupe se frakcije od 200 cm^3 . Eluira se ponovno smjesom diklorometan metanol : (99/1 u volmenima) a frakcije od 10 cm^3 se pokupe . Frakcije 10 do 33 se spoje zatim koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije 0,30 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(cikloheksiltio)etil]piperidin-3-acetata, u obliku bezbojnog ulja.

Infracrveni spektar (CCl₄) 2932,2855 cm^{-1} v CH alifatski; 2800,2763 cm^{-1} v CH₂ : N(GH₂)₃; 1737 cm^{-1} vCOester, 1241,1227 cm^{-1} vC-Oeter, 844 cm^{-1} γ CH kinolin

Metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-acetat može se pripremiti kao što je opisano u primjeru 36.

Primjer 38

Diklorhidrat (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-karboksilne kiseline

- 5 Otopina od 0,2 g metil (3R,4R)- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-karboksilne kiseline u 3 cm³ vodene klorovodične kiseline 6N se zagrijava uz mućkanje na temperaturi od oko 100°C tijekom 7 sati, zatim se isparava pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 50°C. Dobiveni talog se mućka u 10 cm³ diizopropil etera. Nastali kristali se filtriraju, peru s 2 puta 5 cm³ diizopropil etera, suše se pod smanjenim tlakom (13 Pa) na temperaturi od oko 60°C. Dobije se 0,22 g diklorhidrata (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-karboksilne kiseline, u obliku krute tvari bež boje koja se otapa , uz omekšavanje na temperaturi od oko 140°C.

Spektar R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d6 uz dodavanje nekoliko kapi CD₃COOD d4, na temperaturi od 373K, δ u ppm). Promatra se smjesa dvaju diastereoizbmera:

- 15 od 1,55 do 2,30 i od 3,10 do 3,50 (mts : 15H); 3,10 (s široki: 1H); 3,98 (s : 3H); 6,31 (mt, JHF = 48 Hz : 1H); 7,10 (mt: 1H); 7,29 (d široki, J = 4Hz : 1H); od 7,35 do 7,45 V (mt: 1H); od 7,45 do 7,60 (mt: 2H); 7,64 (d široki, = 5,5:Hz: 1H); 8,06 (d, J = 9 Hz; 1H); 8,82 (d, J = 5 Hz : 1H).

- 20 Metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-Fluoro-3-(6-metoksikidnolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-karboksilat

- Otopini od 0,5 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-karboksilata u 8 cm³ diklorometana, ohlađenoj na temperaturi od oko 10°C, doda se pod inertnom atmosferom 0,16 cm³ dietilaminosumprnog trifluorida otopljenog u 2 cm³ diklorometana . Nakon 10 minuta mućkanja na toj temperaturi, pusti se da temperatura dosegne oko 20°C zatim se nastavi mućkati tijekom 18 sati. Nakon dodavanja 8 cm³ zasićene vodene otopine natrijevog hidrogenokarbonata i mućkanja tijekom 15 minuta, organska faza se dekantira. Vodena faza se ekstrahira 1 put s 5 cm³ diklorometana, zatim se organski ekstrakti spoje; suše na magnezijevom sulfatu, filtriraju, isparavaju pod smanjenim tlakom (5kPa) na temperaturi od oko. 40°C. Dobije se 0,5 g ulja crvene boje koje se pročisti kromatografijom pod tlakom dušika od 100 kPa na koloni silikagela (granulometrije 40-63 μ; promjera 3,5 cm ; visine silicija 35 cm), eluira se smjesom diklorometan-metanola (97,5/2,5 u volmenima), i uz skupljanje frakcija od 30 cm³. Frakcije 25 do 29 se spoje i isparavaju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 0,2 g metil (3R,4R)- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio) etil]piperidin-3-karboksilata, u obliku ulja narančaste boje.

- 35 Infracrveni spektar (CCl₄) 2950 cm⁻¹ v CH alifatski; 2804, 2767 cm⁻¹ v CH₂ N(CH₂)₃; 1737 cm⁻¹ v C=O ester; 1243, 1229 cm⁻¹ v C-O eter; 852 cm⁻¹ γCH kinolin

Primjer 39

Diklorhidrat (3R,4R)- 4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-octene kiseline.

- 40 Otopini pod mućkanje od 0,43 g metil (3R,4R)- 4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-acetata u 10 cm³ dioksana pod inertnom atmosferom, doda se 0,8 cm³ natrijeve vodene otopine 5N. Smjesa se zagrijava tijekom 20 sati na temperaturi od oko 60°, zatim nakon hlađenja na temperaturi od oko 20°C, reakciona smjesa se ispari pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 45°C. Dobije se 0,8 g proizvoda koji se pročisti kromatografijom pod atmosferskim tlakom na koloni silikagela (granulometrije: 20-45 μ; promjera 3 cm; visine silicija 30 cm) eluira se 28 % smjesom kloroform-metanol amonijev hidroksid (12/3/0,5 u volumenima) i uz prikupljanje frakcija od 25 cm³. Frakcije 14 do 29 se spoje zatim se isparavaju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 0,350 g krute bijele tvari od koje se pravi klorhidrat na sljedeći način; dobivena kruta tvar se otopi u 5 cm³ diklorometana , zatim se dobivena otopina doda uz mućkanje i pod inertnom atmosferom u 10 cm³ klorovodičnog etera 1 N. smjesa se razblaži sa 100 cm³ bezvodnog etera. Dobije se suspenzija bijele boje koja se mućka tijekom 3 sata na temperaturi od oko 20°C. Kristali se filtriraju, peru s 5 puta 10 cm³ dietil etera, suše se pod parcijalnim tlakom (10 Pa) na temperaturi od oko 20°C. Dobije se 0,430 g diklorhidrata (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-octene kiseline, u obliku krute bijele vari koja se otapa postajući tjestasta i razlažući se na oko 180°C.

- 55 Spektar R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ u ppm) : od 1,35 do 3,80 (mts : 16H); 4,00 (s : 3H); 4,38 i 4,43 (mfs : 2H u cijelosti); 7,16 (mt: 1H); 7,46 (d, J = 3,5 Hz : 1H); 7,53 (mt: 1H); 7,64 (mt: 2H); 7,74 (d, J = 5 Hz : 1H); 8,12 (d, J = 9,5 Hz: 1H); 8,86 (mf: 1H); 9,95 i 10,45 (2mfs rašireni: 1H u cijelosti); od 12,20 do 12,55 (mf rašireni: 1H),

Metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-acetat

Otopini pod mućkanjem, od 0,44 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(prop-2-inil) piperidin-3-acetata u 15 cm³ bezvodnog acetonitrila, pod inertnom atmosferom, doda se na temperaturi od oko 20°C, 0,027 g trifenilfosfina, 0,091 g tetrakis(trifenilfosfm)paladija, zatim 0,044 g bakrenog jodida. Nakon 15 minuta mućkanja dobivene otopine doda se 0,2 cm³ 2-jodotiofena i 0,32 cm³ trietilamina. Nakon 12 sati mućkanja na temperaturi od oko 20°C, reakciona smjesa se filtrira na celitu, zatim se kolač pere s 5 puta 10 cm³ acetonitrila. Spojeni organski ekstrakti se isparavaju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 1,1 g ulja koje se pročisti kromatografijom pod atmosferskim tlakom na koloni silikagela (graniilometrije 20-45 µ; promjera 4 cm; visine silicija 28 cm) eluira se etil acetatom a frakcije od 30 cm³ se pokupe. Frakcije 14 do 27 se spoje zatim isparavaju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 0,430 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-acetata, u obliku viskoznog ulja žute boje.

Infracrveni spektar (CH₂Cl₂) 2936,2862 cm⁻¹ vCH alifatski; 2806,2763 cm⁻¹ v CH₂ N(CH₂)₃; 1731 cm⁻¹ v CO ester; 1242,1227 cm⁻¹ v C-O eter; 848 cm⁻¹ γCH kinolin

Metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(prop-2-inil)piperidin-3-acetat

Otopini pod mućkanjem, od 0,8 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-acetata u 15 cm³ bezvodnog dimetilformamida, pod inertnom atmosferom, doda se na temperaturi od oko 20°C 1,28 cm³ trietilamina, zatim 0,26 cm³ 0,97 % propargil bromida. Smjesa se zagrije na oko 45° C tijekom 6 sati, zatim se ohladi na oko 20°C. Nakon razblaživanja sa 150 cm³ vode smjesa se ekstrahira s 5 puta 50 cm³ etil acetata. Spojeni ekstrakti se peru s 3 puta 50 cm³ vode, suše se na magneznevom sulfatu, filtriraju, koncentriraju pod smanjenim tlakom (5kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 1 g uljastog taloga koji se pročisti kromatografijom pod atmosferskim tlakom, na koloni silikagela (grenulometrije 20-45 µ; promjera 3 cm; visine silicija 27 cm) eluira se čistim etil acetatom. Frakcije od 50 cm³ se pokupe. Frakcije 7 do 10 se spoje zatim se isparavaju pod smanjenim tlakom (5 kPa), na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 0,45 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(prop-2-inil)piperidin-3-acetata, u obliku bezbojnog viskoznog ulja.

Infracrveni spektar (CH₂Cl₂) 3302 cm⁻¹ v CH acetilenski; 2936,2863 cm⁻¹ v CH alifatski; 2808,2764 cm⁻¹ v CH₂N(CH₂)₃; 1731 cm⁻¹ v C=O ester; 1242; 1227 cm⁻¹ v C-O eter; 848 cm⁻¹ vCH kinolin

Metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(prop-2-inil)piperidin-3-acetat bio je pripremljen prema operativnoj metodi opisanoj u primjeru 36.

Primjer 40

Diklorhidrat (3R,4R)-4-[3-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(cikloheptiltio)etil]piperidin-3-karbokasilne kiseline diastereoizomer A i diklorhidrat (3R,4R)-4-[3-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(cikloheptiltio)etil]piperidin-3-karbokasilne kiseline, diastereoizomer B.

Smjesa od 1,8 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(cikloheptiltio)etil]piperidin-3-karbokasilata u 36 cm³ dioksana s 2,8 cm³ vodenog natrija 5N se zagrijava tijekom 24 sata na temperaturi od oko 60°C. Nakon hlađenja reakcione smjese na temperaturi od oko 20°C, zatim koncentriranja pod smanjenim tlakom (5kPa) na temperaturi od oko 40°C, dobi veri talog se pročisti kromatografijom pod atmosferskim tlakom na koloni silikagela (granulometrije 20-40 µ; promjera 4 cm; mase 180 g) eluira se 28 % smjesom diklorometan-metanol-amonijev hidroksid (40/5/0,5 u volumenima) a frakcije od 50 cm³ se pokupe. Dobije se 3 lota koja se isparavaju pod smanjenim tlakom (5kPa) na temperaturi od oko 40°C: lot A (0,48 g) odgovara diastereoizomeru A; lot B (0,6 g) odgovara diastereoizomeru B; lot C (0,5 g) odgovara smjesi dvaju diastereoizomera. Lot A se pročisti na sljedeći način: nakon otapanja u 15 cm³ diklorometana i dodavanja 10 cm³ dietil klorovodičnog etera N, dobivena gurnenasta smjesa se isparava pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Nakon povrata taloga sa 40 cm³ acetonitrila i 2 cm³ klorovodične kiseline 0,5 N, dobivena otopina se isparava u istim uvjetima kao gore. Dobije se kruta tvar bijele boje koja se suši tijekom 16 sati pod smanjenim tlakom (fosforni vakuum 5 kPa). Nakon mućkanja u 100 cm³ dietil etera zatim filtriranja, dobije se 0,514 g diklorhidrata (3R,4R)-4-[3-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(cikloheptiltio)etil]piperidin-3-karbokasilne kiseline, diastereoizomer A. (^a_D²⁰ = -58,3° ± 58,3 ± 100, u 0,5 % metanolu) u obliku krute tvari bijele boje. Lotovi B i C se obrađuju na isti način. Dobije se, naročito s lotom B, 0,650 g diklorhidrata (3R,4R)-4-[3-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(cikloheptiltio)etil]piperidin-3-karbokasilne kiseline, diastereoizomer B. (^a_D²⁰ = +120,4° ± 1,7, u 0,5 % metanolu) u obliku krute tvari bijele boje.

diastereoizomer A : Spektar R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ u ppm).

od 1,40 do 2,35 i od 2,70 do 3,85 (mts : 29H); 4,01 (s : 3H); 5,50 (mt: 1H); od 5,60 do 6,40 (mf rašireni: 1H); 7,55 (mt: 1H); 7,75 (d široki, J - 9 Hz : 1H); 7,99 (d, J - 5 Hz : 1H); 8,30 (d, J - 9 Hz : 1H); 9,04 (d, J - 5 Hz: 1H); 10,80 (mf: 1H).

diastereoizomer B : Spektar R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6,8 u ppm).

od 1,35 do 2,25 od 2,70 do 3,80 (mts : 29H); 4,00 (s : 3H); 5,49 i 5,55 (2mts : 1H u cijelosti) ; od 5,75 do 6,20 (mf rašireni : 1H); 7,56 i 7,62 (2s široki : 1H u cijelosti) ; 7,71.(d široki, J = 9 Hz : 1H); 7,92 (mt: 1H); 8,24 (d, J = 9 Hz: 1H); 9,00 (d, J = 4 Hz :1H);10,56(mf: 1H).

Metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(cikloheptiltio)etil]piperidin-3-karbokasilat

Smjesi od 2,5 g metil (3R,4R)-4-[3okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(cikloheptiltio) etil]piperidin-3-karbokasilata u 20 cm^3 metanola, doda se u malim frakcijama na temperaturi od oko 20°C, uz mućkanje i pod inertnom atmosferom, 0,221 g natrijevog borohidrida. Nakon dodavanja, smjesa se mućka tijekom 2 sata na temperaturi od oko 20°C. Reakciona smjesa se isparava pod smanjenim tlakom (5 kPa), zatim se dobiveni talog povraća s 50 cm^3 diklorometana i s 30 cm^3 zasićene vodene otopine amonijevog klorida. Dekantirana organska faza se suši na magnezijevom sulfatu, zatim se koncentrira pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 2,5 g proizvoda koji se pročisti kromatografijom pod atmosferskim tlakom na koloni silikagela (granulometrije : 20-45 μ ; promjera 4 cm; mase 150 g), eluira se smjesom diklorometan-metanol (95/5 u volumenima) a frakcije od 50°C se pakuje. Frakcije koje sadrže traženi proizvod .se spoje zatim isparavaju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C, Dobije se 1,95 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(cikloheptiltio) etil]piperidin-3-karbokasilat , u obliku viskozno ulja.

Infra crveni spektar (CCl_4): 3500-3100 cm^{-1} v OH alkohol; 2930 cm^{-1} vCH alifatski; 2805,2772 cm^{-1} v CH_2 $\text{N}(\text{CH}_2)_3$; 1736 cm^{-1} v C=O ester; 1242, 1228 cm^{-1} v C-O eter; 1034 cm^{-1} v C-O alkohol; 854 cm^{-1} γ CH kinolin

Metil (3R,4R)-4-[3okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(cikloheptiltio) etil]piperidin-3-karbokasilat

Smjesa sastavljena od 3,06 g metil (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karbokasilata, 1,79 g 2-kloroetilcikloheptil sulfida , 5,39 g kalijevog karbonata, 1,29 g kalijevog jodida u 75 cm^3 acetonitrila se zagrijava uz mućkanje i pod inertnom atmosferom na temperaturi od oko 72°C tijekom 24 sata. Nakon hlađenja na temperaturi od oko 20°C, reakciona smjesa se filtrira na celitu, zatim se filtrat koncentrira pod smanjenim tlakom (5 kPa) Na temperaturi od oko 40° C. Dobiveni talog se pročisti kromatografijom pod atmosferskim tlakom na koloni silikagela (granulometrije 20-45 n; promjera 4 cm; mase 150 g), eluira se smjesom etil acetat-metanol (95/5 u volumenima) a frakcije od 50 cm^3 se pakuje. Frakcije koje sadrže traženi proizvod se spoje zatim se koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na tepmeraturi od oko 40°C. Dobije se 2,6 g metil (3R,4R)-4-[3okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(cikloheptiltio) etil]piperidin-3-karbokasilata,u obliku viskozno ulja.

Infra crveni spektar (CCl_4): 2930 cm^{-1} v CH alifatski; 2805, 2767 cm^{-1} v CH_2 $\text{N}(\text{CH}_2)_3$; 1740 cm^{-1} v OO ester; 1693 cm^{-1} v C=O keton; 1241, 1228 cm^{-1} v C-O eter; 850 cm^{-1} γ CH kinolin

2-Kloroetilcikloheptil sulfid

Otopini od 1,74 g 2-hidroksietilcikloheptilsulfida u 30 cm^3 kloroforma, doda se kap po kap, uz mućkanje i pod inertnom amosferom 5,11 cm^3 tionil klorida na temperaturi od oko 20°C. Nakon dodavanja reakciona smjesa se mućka najprije tijekom 15 minuta na toj istoj temperaturi, zatim tijekom 1 sata na temperaturi od 60°C. Smjesa se isparava na suho pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C, zatim se dobiveni talog povraća s 2 puta 50 cm^3 vode zatim 1 puta s 50 cm^3 zasićene otopine natrijevog hidrogenokarbonata. Dekantirana hlapljiva otopina se suši na magnezijevom sulfatu, filtrira se zatim koncentrira pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°. Dobije se 1,89 g 2-kloroetilcikloheptil sulfida, u obliku ulja.

Infra crveni spektar (CCl_4) 2930, 2855 cm^{-1} v CH_2 ; 1459,1445 cm^{-1} δ CH_2 ; 1210 cm^{-1} ; ω C-Cl; 702 cm^{-1} v C-Cl

2-Hidroksietilcikloheptil sulfid

Suspenciji pod mućkanjem od 0,91 g 60 % natrijevog hidrida u 10 cm^3 bezvodnog dimetilformamida doda se polako, pod inertnom atmosferom na temperaturi od oko 20°C, 2,32 g 2-merkaptocetanol prethodno učinjenog rastopljivim u 10 cm^3 dimetilformamida. Nakon 20 minuta mućkanja, doda se 3,5 g bromocikloheptiua otopljenog u 10 cm^3 dimetilformamida. Reakcija se završi s mućkanjem na temperaturi od oko 20°C tijekom sata i 30 minuta. Reakciona smjesa se uspe na 150 cm^3 vode pomiješane sa 100 cm^3 dietiletera. Halpljiva faza se dekantira, vodena faza se ekstrahira s 1 puta 50 cm^3 dietil etera. Organske faze se spoje zatim peru s 2 puta 100 cm^3 vode, suše se na magnezijevom sulfatu, filtriraju, koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 3,2 g 2-hidroksietilcikloheptil sulfida, u oblika ulja žute boje.

Infracrveni spektar (CH_2Cl_2) 3608,3457 cm^{-1} v OH (slobodni i vezani); 2927,2855 cm^{-1} v CH alifatski; 1057 cm^{-1} v CO

Primjer 41

Dildorhidrat (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-octene kiseline

- 5 Smjesa pod mućkanjem od 0,598 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-acetata u 1 cm³ dioksana s 1 cm³ vodenog natrija 5N u [2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-acetata u 13 cm³ dioksana s 1 cm³ vodenog natrija 5N, u inertnoj atmosferi, se zagrijava na 60°C tijekom 20 sati. Nakon isparavanja reakcione smjese pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 50°C, dobije se 1 g meringe žute boje koja se pročišćava kromatografijom pod atmosferskim tlakom na koloni silikagela (granulometrije 20-45 µ; promjera 3 cm; visina silicija 21 cm) eluira se 28 % smjesom kloroform-melanol-amonijev hidroksida (12/3/0,5 u volumenima) a frakcije od 50 cm³ se pokupe. Frakcije 4 do 7 se spoje zatim isparavaju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 0,495 g proizvoda koji se otopi u 5 cm³ diklorometana. Nakon adicije 10 cm³ klorovodičnog etera 1 N, dobije se tjestasti precepit koji se razblaži sa 100 cm³ dietil etera. Smjesa se mućka na temperaturi od oko 20°C. Dobivena bijela suspnzija se filtrira, pere s 3 puta 30 cm³ dietil etera. Nastala kruta bijela tvar se suši pod smanjenim tlakom (10 Pa) na temperaturi od oko 40°C do postizanja konstantne težine. Dobije se 0,55 g diklorhidrat (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-octene kiseline, u obliku krute bijele tvari koja se otapa uz omekšavanje na temperaturi od 200 °C.

- 20 Spektar R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆ na temperaturi 383K, δ u ppm): od 1,40 do 1,95 (mt: 8H); 2,30 (dd, J = 16 i 5,5 Hz : 1H); od 2,45 do 2,60 (mt: 1H); od 3,00 do 3,35 (mt: 10H); 4,00 (s : 3H); 7,08 (dd, J = 5 i 3,5 Hz : 1H); 7,28 (d široki, J = 3,5 Hz : 1H); od 7,45 do 7,55 (mt: 2H); 7,56 (dd, J = 9,5 i 3 Hz : 1H); 7,62 (d široki, J = 5 Hz : 1H); 8,15 (d, J = 9,5 Hz : 1H); 8,75 (d, J = 5 Hz : 1H).

Primjer 41 A

- 25 Metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-acetata

- 30 Otopini pod mućkanjem od 2,1 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil] piperidin-3-acetata i 1,15 g 2-(2-kloroetil)tiofena u 50 cm³ acetonitrila, doda se pod inertnom atmosferom 4,06 g kalijevog karbonata zatim 1 g kalijevog jodida. Smjesa se zagrijava na 70°C tijekom 20 sati. Nakon hlađenja na temperaturi od oko 20°C, reakciona smjesa se razblaži sa 100 cm³ etil acetata i 100 cm³ vode. Nakon mućkanja smjesti dekantiranja organske faze, vodena faza se ekstrahira s 2 puta 50 cm³ etil acetata, Organske faze se spoje, ekstrahiraju s 3 puta-50, cm vodene klorovodične kiseline N. Kisele otopine se spoje, podese na pH 8 dovoljnom količinom natrijevog hidrogenokarbonata. Nastalo relargirano ulje se ekstrahira s 3 puta 100 cm³ etil acetata. Spojeni ekstrakti se suše na magnezijevom sulfatu, filtriraju, isparavaju pod smanjenim tlakom (5kPa) na temperaturi od oko 40° C. Dobijete 1,5 g ulja narančaste boje koje se pročišti kromatografijom pod atmosferskim tlakom na koloni silikagela (granulometrije 20-45 µ; promjera 3 cm; visine silicija 55 cm) eluira se čistim etil acetatom a frakcije od 50 cm³ se pokupe. Frakcije 12 do 30 se spoje zatim isparavaju u istim uvjetima kao gore. Dobije se 0,60 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-acetata, u obliku bezbojnog viskoznog ulja.

- 40 Infracrveni spektar (CH₂Cl₂) 2933,2861 cm⁻¹ v CH alifatski; 2803,2766 cm⁻¹ v CH₂N(CH₂)₃; 1731 cm⁻¹ v C=O ester; 1242,1227 cm⁻¹ v C-O eter; 847 cm⁻¹ γCH kinolin

Metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-acetat pripremljen je prema operativnoj metodi opisanoj u primjeru 36

45

Primjer 43

(3R,4R)-4-[3-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(cikloheksiltio)etil]piperidin-3-karboksilna kiselina, diastereozomer A i (3R,4R)-4-[3-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(cikloheksiltio)etil]piperidin-3-karboksilna kiselina, diastereozomer B

50

- 5 g (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(cikloheksiltio)etil]piperidin-3-karboksilne kiseline otopljenih u 100 cm³ smjese diklorometan-metanol-tetrahidrofuran (65/15/20 u volumenima), se kromatografira na koloni od 35 cm dužine i 8 cm promjera, kondicionirane s 1,200 kg silicija KROMASIL[®] (granulometrije 10 µ). Elucija se izvodi pomoću smjese kao gore. Protok je 150 cm³ u minuti tijekom prvih 30 minuta, zatim 200 cm³ u minuti nakon toga. Detekcija se izvodi ultraljubičastim zrakama 280 nm. Ovim postupkom se postižu dva diastereozomera. Frakcije koje odgovaraju prvome se koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se kruti talog koji se povraća u dietil-eteru, filtrira se, suši na zraku na temperaturi od oko 20°C. Dobije se 1,5 g (3R,4R)-4-[3-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(cikloheksiltio)etil]piperidin-3-karboksilne kiseline, diastereozomer A. ($\alpha_D^{20} = -47,1^\circ \pm 0,9$ u 5 % diluorometanu), u obliku krute tvari bež boje. Frakcije koje odgovaraju drugom diastereozomeru se obrađuju kao prethodno. Dobije se 1,7 g (3R,4R)-4-[3-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(cikloheksiltio)etil]piperidin-3-karboksilne kiseline, diastereozomer B. ($\alpha_D^{20} = +98,7 \pm 1,6$ u 0,5 % diklorometana), u obliku krute tvari bež boje.

60

diastereoizomer A : Spektar R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ u ppm): od 1,10 do -2,05 (mts : 17H); 2,33 (t vrlo široki, $J = 10$ Hz : 1H); 2,45 (d široki, $J = 10$ Hz : 1H); 2,59 (mf: 1H); od 2,60 do 2,80 (mt : 5H); 2,90 (d široki, $J = 10$ Hz : 1H); 3,06 (d široki, $J = 10$ Hz : 1H); 3,96 (s : 3H); 5,22 (d vrlo široki, $J = 7$ Hz : 1H); od 5,40 do 5,70 (mf rašireni: 1H); od 7,30 do 7,45 (mt: 2H); 7,57 (d, $J = 4,5$ Hz: 1H); 7,94 (d, $J = 9$ Hz: 1H); 8,72 (d, $J = 4,5$ Hz : 1H); od 12,50 do 13,40 (mf vrlo rašireni 1H).

diastereoizomer B : Spektar R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ u ppm): od 1,10 do 5 2,00 (mts : 17H); 2,33 (mt: 1H); od 2,40 do 2,55 (mt: 1H); 2,57 (s široki : 1H); od 2,60 do 2,80 (mt: 5H); 2,82 (mt: 1H); 2,99 (mt: 1H); 3,92 (s : 3H); 5,25 (mt: 1H); od 5,40 do 5,70 (mf rašireni: 1H); od 7,35 do 7,45 (mt: 2H); 7,53 (d, $J = 4,5$ Hz : 1H); 7,94 (d, $J = 10$ Hz: 1H); 8,71 (d, $J = 4,5$ Hz : 1H); od 12,40 do 13,50 (mf vrlo rašireni: 1H).

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metiloksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(cikloheksiltio)etil]piperidin-3-karboksilna kiselina bila je pripremljena iz njezinog klorhidrata prema sljedećem postupku.

Diklorhidrat (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metiloksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(cikloheksiltio)etil]piperidin-3-karboksilne kiseline

0,4 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metiloksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(cikloheksiltio)etil]piperidin-3-karboksilata u 3 cm^3 metanola pomiješanog s 0,48 cm^3 vodenog natrija 5N, zagrijava se tijekom 16 sati, u inertoj atmosferi. Nakon koncentracije reakcione mase pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C, dobiveni talog se povraća u 5 cm^3 klorovodične kiseline 6N, zatim 2,5 cm^3 metanola. Dobivena smeđa otopina se isparava u istim uvjetima kao gore. Talog koji se time dobije povraća se u 5 cm^3 diizopropil etera, filtrira se, pere s 2 puta 3 cm^3 istog otapala. Dobivena kruta tvar se suši pod smanjenim tlakom (13 Pa) na temperaturi od oko 60°C. Dobije se 0,37 g diklorhidrata (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metiloksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(cikloheksiltio)etil]piperidin-3-karboksilne kiseline, u obliku krute tvari smeđe boje koja se otapa uz omekšavanje na oko 170°C.

Spektar R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , na temperaturi..od 383K, δ u ppm).

Promatra se smjesa dvaju diastereoizomera:

od 1,20 do 2,25 i od 2,80 do 3,40 (mts : 25H); 3,28 (t, $J = 8$ Hz : 2H); 4,00 (s : 3H); 5,36 (mt: 1H); od 7,50 do 7,65 (mt: 2H); 7,70 (mt: 1H); 8,13 (d široki, $J = 9$ Hz: 1H); 8,81 (d, $J = 5$ Hz : 1H).

Metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metiloksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(cikloheksiltio)etil]piperidin-3-karboksilat

Smjesa pod mućkanjem od 0,54 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metiloksikinolin-4-il)propil] piperidin-3-karboksilata, 0,295 g 2-kloroetilcikloheksil sulfida, 0,23 g kalijevog karbonata, 0,27 g kalijevog jodida u 9 cm^3 acetonitrila i 1 cm^3 metanola se zagrijava do temperature ključanja pod inernom atmosferom tijekom 20 sati. Reakciona smjesa se koncentrira pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobiveni talog se pročisti kromatografijom pod tlakom argona 80 kPa, na koloni silikagela (granulometrije 40-63 μ ; promjera 3,5 cm; visine 35 cm) eluira se smjesom diklorometan-metanol (95/5 u volumenima), a frakcije od 35 cm^3 se pokupe. Frakcije 23-do 40 se spoje zatim koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 0,4 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metiloksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(cikloheksiltio)etil]piperidin-3-karboksilata, u obliku laka smeđe boje.

Infracrveni spektar (CCl_4) 3600-3200 cm^{-1} v OH; 2932,2854 cm^{-1} v CH alifatski; 1736 cm^{-1} v C=O; 1242 cm^{-1} v C-O eter

Primjer 44

(3R,4R)-4-[3-hidroksi-3-(6-metiloksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilna kiselina, diastereoizomer A i (3R,4R)-4-[3-hidroksi-3-(6-metiloksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilna kiselina, diastereoizomer B

3 g (3R,4R)-4-[3-hidroksi-3-(6-metiloksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilne kiseline otopljene u 100 cm^3 smjese diklorometan-metanol-acetonitril (85/8/7 u volumenima) se kromatografira na koloni od 35 cm dužine i 8 cm promjera, kondicionirana s 1,200 kg silicija KROMASIL[®] (granulometrije 10 μ). Elucija se izvodi pomoću iste smjese kao gore. Detekcija se izvodi ultraljubičastim zrakama na 280 nm. Ovaj postupak dovodi do postizanja dvaju diastereoizomera. Frakcije koje odgovaraju prvome se koncentriraju na suho pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se kruti talog koji se suši pod smanjenim tlakom (23 Pa) na temperaturi od oko 20°C. Dobije se 0,612 g (3R,4R)-4-[3-hidroksi-3-(6-metiloksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilne kiseline, diastereoizomer A. ($\alpha_D^{20} = -67,5^\circ \pm 1,3$ u 0,5 % diklorometanu), u obliku meringe bijele boje.

Frakcije koje odgovaraju drugom diastereoizomeru se obrađuju kao prethodno. Dobije se 0,596 g, (3R,4R)-4-[3-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tien-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilne kiseline, diastereoizomer B, ($\alpha_D^{20} = +106,0^\circ \pm 1,6$ u 0,5% diklorometanu), u obliku meringe bijele boje.

- 5 diastereoizomer A : Spektar R.M.N. ^1H (300 MKz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ u ppm) : od 1,40 do 1,95 (mt: 7H); 2,40 (mt: 1H); od 2,50 do 2,60 (mt: 1H); od 2,60 do 2,80 (mt: 2H); 2,90 (mf: 1H); 3,63 (s 2H); 3,94 (s : 3H); 5,24 (mt: 1H); 5,52 (mt: 1H); 7,08 (d.d., J = 5 i 4 Hz : 1H); 7,31 (dd, J = 4 i 1 Hz : 1H); 7,35 (d, J = 3 Hz : 1H); 7,40 (dd, J = 9 i 3 Hz : 1H); 7,56 (d, J = 4,5 Hz : 1H); 7,59 (dd, J = 5 i 1 Hz : 1H); 7,95 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,714 (dJ = 4,5 Hz: 1H).
- 10 diastereoizomer B : Spektar R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ u ppm): od 1,20 do 1,95 (mt: 7H); 2,38 (nit: 1H); od 2,50 do 2,75 (mt: 3H); 2,71 (mf: 1H); 3,58 (s : 2H); 3,90 (s : 3H); 5,25 (mt: 1H); 5,52 (mt: 1H); 7,07 (dd, J = 5 i 3,5 Hz : 1H); 7,29 (d široki, J = 3,5 Hz : 1H); od 7,30 do 7,45 (mt: 2H); 7,53 (d, J = 4,5 Hz : 1H); 7,58 (d široki, J = 5 Hz : 1H); 7,94 (d, J = 10 Hz: 1H); 8,70 (d, J = 4,5 Hz: 1H).

- 15 Primjer 45
(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(5-klorotien-2-il)]piperidin-3-karboksilna kiselina

- 20 Otopina od 0,460 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(5-klorotien-2-il)]piperidin-3-karboksilata u 5 cm^3 dioksana pomiješanog s 0,51 cm^3 vodene otopine natrija 5N, se mućka na temperaturi od oko 60°C tijekom 48 sati. Nakon dodavanja dodatnog 1 cm^3 natrija 5N, smjesa se ponovo zagrijava na temperaturi od oko 70°C tijekom 72 sata. Reakciona smjesa se isparava pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 45°C, zatim se dobiveni talog pročisti kromatografijom pod tlakom dušika od 40 kPa, na koloni silikagela (granulometrije 40-63 μ ; promjera 3 cm; visine silicija 27 cm), eluira se 28 % smjesom diklorometan-metanol-amonijev hidroksid (14/4/0,6 u volumenima) a frakcije od 15 cm se pokupe. Frakcije 7 do 16 se isparavaju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 0,30 g (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(5-klorotien-2-il)]piperidin-3-karboksilne kiseline, u obliku meringe bijele boje.
- 25

- 30 Spektar R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ u ppm). Promatra se smjesa dvaju diastereoizomera:
od 1,40 do 3,10 (ints : 16H); 3,92 i 3,95 (2 s : 3H u cijelosti); 5,23 (mt: 1H); 5,50 (mt: 1H); od 7,05 do 7,15 (mt : 2H); od 7,30 do 7,45 (mt: 2H); 7,52 i 7,54 (2 d, J = 5 Hz : 1H u cijelosti); 7,94 (mt: 1H); 8,70 (d, J = 5 Hz : 1H).

Metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-Hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(5-klorotien-2-il)]piperidin-3-karboksilat

- 35 Otopina od 1g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karboksilata u 40 cm^3 acetonitrila i 10 cm^3 metanola se mućkala na temperaturi od oko 20°C, zatim se pomiješa s 1,16 g kalijevog karbonata i 0,5 g kalijevog jodida. Dobivenoj suspenziji, doda se 1 g 2-kloro-5-(2-kloroetil)tiofena i 10 cm^3 acetonitrila. Smjesa se mućka tijekom 72 sata na temperaturi od oko 80°C. Reakciona masa se uspe u 75 cm^3 etil acetata, zatim se pere s 3 puta 70 cm^3 vode. Organska faza se suši na natrijevom sulfatu, filtrira se, isparava pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 45°C. Dobiveni talog se pročisti kromatografijom pod tlakom dušika od 40 kPa na koloni silikagela (granulometrije 20-40 μ ; promjera 3,5 cm; visine silicija 31 cm), eluira se etil acetatom a frakcije od 30 cm^3 se pokupe. Frakcije 24 do 52 se spoje i koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 0,48 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(5-klorotien-2-il)]piperidin-3-karboksilata, u obliku ulja smeđe boje.
- 40

- 45 Spektar mase: (IC)m/z: 535 MH^+

2-Kloro-5-(2-kloroetil)tiofen

- 50 Otopini od 17,9 g 2-kloro-5-tiofentola u 30 cm^3 1-kloro-2-bromoetana ohlađenog na temperaturu od oko 5°C, doda se uz mućkanje 28 cm^3 vodene otopine natriji 5N, zatim se pusti da temperatura poraste na oko 20°C, dok se mućkanje nastavi tijekom 16 sati. Reakciona smjesa se razblaži s 300 cm^3 etil acetata, pere se s 3 puta 150 cm^3 vode. Organska otopina se suši na natrijevom sulfatu, filtrira se, isparava pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 45°C. Dobije se 20,6 g 2-kloro-5-(2-kloroetil)tiofena u obliku ulja smeđe boje.

- 55 Spektar mase : DCI m/z = 535 MH^+

2-kloro-5-tiofentol se može pripremiti prema E. JGNES i M- MOOD1E, Tetrahedron. 1965, svez. 21,1333-1336.

Primjer 46

(3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-fluoro-3-fenilpropil]piperidin-3-karboksilna kiselina

Smjesa od 0,4 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(R,S)-fluoro-3-fenilpropil]piperidin-3-karboksilata i 0,18 g litijevog monohidrat hidroksida u 2 cm³ vode i 10 cm³ acetona se mučka tijekom 3 dana na temperaturi od oko 20°C, zatim se isparava pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobiveni talog se pročisti kromatografijom pod tlakom argona od 50 kPa, na koloni silikagela (granulometrije 20-45 µ; promjera 3 cm; 50 g), eluira se smjesom diklorometan-metanol (95/5 u volumenima) a najprije se pokupi frakcija od 910 cm³. Zatim se eluira smjesom diklorometan-metanol (90/10 u volumenima) a pokupe se frakcije od 13 cm³. Frakcije 47 do 69 se spoje zatim isparavaju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Talog od isparavanja se povrti diklorometanom, filtrira se, koncentrira u istim uvjetima kao gore. Dobiveni proizvod se mučka tijekom 10 minuta u 10 cm³ diizopropil etera. Kristali se filtriraju, peru s 1 puta 5 cm³ diizopropil etera i s 3 puta 5 cm³ pentana. Dobije se 0,102 g (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-fluoro-3-fenilpropil]piperidin-3-karboksilne kiseline, u obliku krute tvari sive boje koja se otapa na 60°C, a odgovara jednom od diastereoizomera.

$\alpha_D^{20} = +37,5 \pm 0,9$ u 0,5% metanolu

Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, u ppm): od 1,45 do 3,10 (mts : 16H); 3,02 (t široki, J = 7 Hz : 2H); 4,04 (s : 3H); 5,59 (mt, JHF = 48 Hz: 1H); 7,32 (d, J = 4,5 Hz: 1H); od 7,35 do 7,50 (mt: 7H); 7,42 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,62 (d, J = 4,5 Hz: 1H).

Metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(RS)-fluoro-3-fenilpropil]piperidin-3-karboksilat

Otopini pod mućkanjem od 1,18 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(R,S)-hidroksi-3-fenilpropil]piperidin-3-karboksilata u 17,7 cm³ diklorometana, doda se pod inertnom atmosferom na temperaturi od oko 20°C 0,425 cm³ dietilaminosulfidnog trifluorida. Nakon 3 sata mućkanja, smjesa se uspe na 32 cm³ zasićene vodene otopine natrijevog hidrogenokarbonata. Doda se 15 cm³ diklorometana, zatim se smjesa mučka tijekom još 10 minuta. Nakon dekantacije, organska faza se odvoji, dok se vodena faza ekstrahira s 3 puta 10 cm³ diklorometana. Organski ekstrakti se spoje, peru se s 3 puta 20 cm³ vode, suše na natrijevom sulfatu, filtriraju, koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 1,11 g taloga koji se pročisti kromatografijom pod tlakom argona od 50 kPa, na koloni silikagela (granulometrije 20-45 µ; promjera 2,8 cm; 45 g silicija), eluira se smjesom etil-metanol acetata (98/2 u volumenima), a frakcije od 15 cm³ se pokupe. Frakcije 10 do 20 se spoje zatim isparavaju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 0,6 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(RS)-fluoro-3-fenilpropil]piperidin-3-karboksilata, u obliku gustog ulja svijetložute boje.

Infracrveni spektar (CH₂Cl₂): 2951; 1732; 1621; 1509; 1473; 1227; 1167; 1031 i 848 cm⁻¹

Metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(R,S)-hidroksi-3-fenilpropil]piperidin-3-karboksilat može se pripremiti prema analogiji s metodom opisanom u primjeru 2.

Primjer 47

Triklorhidrat (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(piridin-2-iltio)etil]piperidin-3-karboksilne kiseline

Otopini od 0,33 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(piridin-2-iltio)etil]piperidin-3-karboksilata u 6,66 cm³ metanola na temperaturi od 20°C, doda se uz mućkanje i pod atmosferom dušika 1,33 cm³ natrijeve vodene otopine 5N. Dobivena otopina se zagrijava na oko 60°C tijekom 16 sati. Reakciona masa se isparava na suho pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 60°C. Dobiveni talog se povrti u 3,4 cm³ destilirane vode, zatim se pomiješa s 3,43 cm³ 36 %; vodene klorovodične kiseline. Dobije se otopina žute boje koja se isparava u istim uvjetima kao prethodno. Talog od isparavanja se povrti u 10 cm³ smjese diklorometan-metanol (80/20 u volumenima). Nastali neotopljeni proizvod se filtrira, pere s 2 puta 2,5 cm³ smjese diklorometan-metanol, (90/10 u volumenima); Filtrat se isparava nesmanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 0,40 g triklorhidrata (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(piridin-2-iltio)etil]piperidin-3-karboksilne kiseline, u obliku krute tvari bež boje koja se otapa na 155°C.

Spektar R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, na temperaturi od 383K 5 u ppm). Promatra se smjesa dvaju diastereoizomera:

od 1,50 do 2,30 i od 3,15 do 3,65 (mts : 16H); 4,00 (s : 3H); 5,38 (mt: 1H); 7,18 (dd široki, J = 8 i 5 Hz: 1H); 7,38 (d, J = 8 Hz : 1H); od 7,55 do 7,65 (mt: 2H); 7,69 (t, J = 8 i 2 Hz: 1H); 7,80 (mt: 1H); 8,20 (d široki, J = 10 Hz: 1H); 8,48 (dmt, J = 5 Hz: 1H); 8,35 (d široki, J = 5 Hz: 1H).

Metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(piridin-2-iltio)etil]piperidin-3-karboksilat

Otopina pod mućkanjem od 0,77 g metil (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(piridin-2-iltio)etil]piperidin-3-karboksilata u 15 cm³ metanola se ohladi na temperaturu od 0°C pod inertnom atmosferom. Doda se 0,063 g natrijevog borohidrida, zatim nakon 15 minuta temperatura se poveća na oko 20°C tijekom 16 sati. Nakon dodavanja 5 cm³ zasićene vodene otopine amonijevog klorida, smjesa se mućka tijekom 10 minuta, zatim se isparava pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobiveni talog se povraća u 10 cm³ smjese diklorometan-metanol (95/5 u volumenima), zatim se filtrira. Neotopljeni dio se pere s 2 puta 5 cm³ iste smjese. Filtrat se isparava u istim uvjetima kao gore. Dobije se meringa koja se pročisti kromatografijom pod tlakom dušika 100 kPa, na koloni silikagela (granulometrije 40-63 µ; promjera 3,5 cm; visina silicija 35 cm) eluira se najprije smjesom diklorometan-metanol (96/4 u volumenima), a frakcije od 35 cm³ se pokupe. Nakon 50 prvih frakcija, eluira se smjesom diklorometan-metanol (90/10 u volumenima). Frakcije 61 do 90 se spoje zatim isparavaju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 0,33 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(piridin-2-iltio)etil]piperidin-3-karboksilata, u obliku laka bež boje.

Infracrveni spektar (CH₂Cl₂): 2596; 2951; 1622; 1579; 1508; 1455; 1415; 1242; 1228; 1125; 1031; 856 i 831 cm⁻¹.

Metil (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(piridin-2-iltio)etil]piperidin-3-karboksilat

Smjesa od 1,35 g diklorhidrata metil (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(2-kloroetil) piperidin-3-karboksilata u 20 cm³ acetonitrila se mućka na temperaturi od oko 20°C pod inertnom atmosferom. Doda se 1,37 g kalijevog karbonata i 0,456 g kalijevog jodida, zatim 0,367 g 2-merkaptopiridina i 1 cm³ metanola. Dobije se suspenzija crvene boje koja se zagrijava na temperaturi od oko 80°C tijekom 1 sat i 30 minuta. Nakon hlađenja reakcione mase na temperaturi od oko 20°C, neotopljeni dio se filtrira pere acetonitriлом. Filtrat se isparava pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Talog od isparavanja se pročisti kromatografijom pod tlakom dušika od 100 kPa, na koloni silikagela (granulometrije 40-63 µ; promjera 3,5 cm; visine silicija 35 cm), eluira se smjesom etilmetanol acetat (95/5 u volumenima) a frakcije od 35 cm³ se pokupe. Frakcije 19 do 40 se spoje zatim isparavaju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 0,77 g metil (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(piridin-2-iltio)etil]piperidin-3-karboksilata, u obliku viskoznoг ulja crvene boje.

Infracrveni spektar (CH₂Cl₂): 2952; 2809; 1733; 1692; 1620; 1580; 1455; 1415; 1243; 1125; 1029 i 853 cm⁻¹

Metil (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il) propil]-1-[2-(piridin-2-iltio)etil]piperidin-3-karboksilat se priprema prema analogiji s metodom opisanom u primjeru 21.

Primjer 48

Diklorhidrat (3R,4R)-4-[3-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tien-iltio)etil]piperidin-3-octene kiseline, diastereoizomer A i (3R,4R)-4-[3-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-octena kiselina, diastereoizomer B.

1,2 g (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-octene kiseline se kromatografira na koloni od 35 cm dužine i 6 cm promjera, kondicionirane sa 700 g silicija Kromasil®-CN (granulometrije 10 µ. Elucija se izvodi pomoću smjese diklorometan-metanol-trietilamin (98/2/0,1 u volumenima). Protok je 70 cm³/minuta. Detekcija se izvodi ultraljubičastim zrakama 265 nm. Nakon više pripremnih ubrizgavanja, pokupe se frakcije koje odgovaraju diastereoizomeru A. Ove se koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 0,34 g proizvoda koji se pretvara u sol na sljedeći način: 0,3 g tog proizvoda se povraća u 30 cm³ etera, filtrira se zatim otopi u 25 cm³ acetona. Dobivena otopina se uspe na 5 cm³ klorovodičnog etera 5N. Nakon -koncentracije smjese pod smanjenim tlakom u istim uvjetima kao gore, dobiveni talog se povraća s 20 cm³ vode, liofilizirana otopina. Dobije se 0,190 g diklorhidrata (3R,4R)-4-[3-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-octene kiseline, diastereoizomer A, u obliku liofilizata narančaste boje. Tijekom pripremnog razdvajanja dvaju diastereoizomera, frakcije-smjese se koncentriraju kao gore za jedan tretman. Uvjeti razdvajanja su sljedeći: kolona od 35 cm dužine i 6 cm promjera, kondicionirana sa 700 g silicija Kromasil® (granulometrije 10 µ). Eluiranje se izvodi pomoću smjese diklorometan-acetonitril-metanol-trietilamin (60/40/4/0,1 u volumenima). Protok je 80 cm³/minuta. Nakon 3 priprema ubrizgavanja pokupe se frakcije koje odgovaraju diastereoizomeru B. Ove se koncentriraju u istim uvjetima kao gore. Dobije se 0,34 g (3R,4R)-4-[3-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-octene kiseline, diastereoizomer B, u obliku meringe žute boje, (α_D²⁰ = +55,4 ± 1,1 u 0,5% diklorometanu).

diastereoizomer A : Spektar R.M.K ¹H (400 MHz, CD₃)₂SO d₆ uz dodatak nekoliko kapi CD₃COOD d₄ na temperaturi od 373K, δ u ppm): od 1,40 do 1,90 i od 2,20 do 2,55 (mts : 10H); od 2,95 do 3,35 (mt: 8H); 3,99 (s : 3H); 5,40 (mt:

1H); 7,07 (d, J = 5,5 i 3,5 Hz : 1H); 7,27 (d široki, J = 3,5 Hz : 1H); od 7,55 do 7,65 (mt: 3H); 7,85 (d, J = 4,5 Hz: 1H); 8,17 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,88 (d, J = 4,5 Hz: 1H).

diastereoizomer B : Spektar R.M.N. ^1H (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ u ppm) : od 1,20 do 2,80 (mts : 16H); 2,88 (t široki, J = 7 Hz : 2H); 3,92 (s: 3H); 5,27 (mt: 1H); 7,04 (dd, J = 5,5 i 3,5 Hz : 1H); 7,17 (dd, J = 3,5 i 1,5 Hz : 1H); od 7,30 do 7,45 (mt: 2H); 7,54 (d, J = 4,5 Hz : 1H); 7,60 (dd, J = 5,5 i 1,5 Hz : 1H); 7,94 (d, J = 9,5 Hz : 1H); 8,71 (d, J = 4,5 Hz: 1H).

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tien-iltioetil)piperidin-3-octena kiselina

Smjesa od 0,22 g diklorhidrata (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-acetata u 5 cm^3 dioksana pomiješanog s 0,683 cm^3 vodenog natrija 5N, se mučka tijekom 20 sati na temperaturi od oko 60°C. Nakon isparavanja pod smanjenim tlakom (5kPa) na temperaturi od oko 40°C, dobiveni talog se pročisti kromatografijom pod atmosferskim tlakom na koloni silikagela (granulometrije 20-45 μ ; promjera 1 cm; zapremnine silicija 20 cm^3) eluira se smjesom kloroform-metanol-amonijev hidroksid (12/3/1 u volumenima). Frakcije 1 do 3 se spoje, koncentriraju u uvjetima kao gore. Dobije se proizvod koji se suši u komori za sušenje s konstantnom težinom pod smanjenim tlakom (10 Pa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 0,179 g (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tien-iltio)etil]piperidin-3-octene kiseline, u obliku meringe bijele boje koja je smjesa dvaju diastereoizomera.

Spektar R.M.K ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ u ppm). Promatra se smjesa dvaju diastereoizomera: od 1,15 do 2,80 (mts : 16H); 2,88 (t široki, J = 7 Hz : 2H); 3,91 i 3,92 (2s : 3H u cijelosti); 5,26 (mf: 1H); 5,53 (mt: 1H); 7,04 (dd, J = 5,5 i 3,5 Hz : 1H); 7,16 (dd, J = 3,5 i 1 Hz : 1H); od 7,30 do 7,45 (mt: 2H); 7,54 (mt: 1H); 7,60 (d široki, J = 5,5 Hz : 1H); 7,94 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,70 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

Diklorhidrat metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tien-iltio)etil]piperidin-3-acetata

Otopini od 0,84 g metil (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tien-iltio)etil]piperidin-3-acetata u 12 cm^3 metanola na temperaturi od oko 20°C, doda se uz mućkanje 1 kap vodeneog natrija 5N, zatim 0,17 g natrijevog borohidrida u malim frakcijama. Smjesa se mučka tijekom 3 sata na temperaturi od oko 20°C. Nakon dodavanja 10 cm^3 vode, ispari se metanol pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobiveni talog se ekstrahira s 2 puta 20 cm^3 diklorometana, zatim se spojeni ekstrakti peru s 2 puta 30 cm^3 vode, suše se na magnezijevom sulfatu, filtriraju, koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se ulje koje se pročisti kromatografijom pod atmosferskim tlakom na koloni silikagela (granulometrije 20-45 μ ; i; promjera 2,5 cm; zapremnine silicija 150 cm^3), eluira se smjesom diklorometan-metanol (99/1 u volumenima). Frakcije 56 do 115 se spoje zatim koncentriraju kao gore. Dobije se ulje od kojeg se pravi klorhidrat na sljedeći način: ulje se rastopi u 20 cm^3 dielil etera, zatim se uspe u 2 cm^3 klorovodičnog etera 1 N. Nastali precipitat se ocijedi, suši u komori za sušenje pod smanjenim tlakom (10 Pa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 0,3 g diklorhidrata metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-octene kiseline, u obliku krute tvari bijele boje.

Spektar R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6 na temperaturi od 383K, δ u ppm). Promatra se smjesa dvaju diastereoizomera :

od 1,40 do 2,00 i od 2,25 do 2,70 (mts : 10H u cijelosti); od 2,90 do 3,40 (mf: 4H); 3,27 (mt: 4H); 3,61 i 3,63 (?s: 3H u cijelosti); 4,00 (s: 3H); 5,38 (mt: 1H); 7,10 (dd, J = 5 i 3,5 Hz: 1H); 7,29 (d široki, J = 3,5 Hz : 1H); od 7,55 do 7,60 (mt: 2H); 7,65 (d, J = 5Hz: 1H); 7,76 (mt: 1H); 8,16 (d, J = 9,5 Hz: 1H); 8,85 (d, J = 4,5 Hz: 1H).

Metil (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio) etil]piperidin-3-acetat

Otopini od 2,8 g Metil (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-acetata u 60 cm^3 acetonitrila doda se na temperaturi od oko 20°C, uz mućkanje, 1,5 g 2-(2-kloroetil)tiofena zatim 5,2 g kalijevog karbonata i 2,5 g kalijevog jodida. Smjesa se zagrijava tijekom 20 sati na temperaturi refluksa, zatim se ohladi na oko 20°C Reakcionoj smjesi se doda, 130 cm^3 vode i 50 cm^3 etil acetata. Nakon dekantacije smjese, organska faza se pere sa 150 cm^3 vode, suši se na magnezijevom sulfatu, filtrira zatim koncentrira pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se ulje koje se pročisti kromatografijom pod atmosferskim tlakom na koloni silikagela (granulometrije 20-40 μ ; promjera 2,5 cm; zapremnine silicija 100 cm^3) eluira se smjesom diklorometan-metanol (95/5 u volumenima) Najprije se pokupe frakcije od 30 cm^3 , zatim frakcije od oko 10 cm^3 . Frakcije 1 do 4 se spoje, zatim isparavaju kao prethodno. Dobije se 2,3 g ulja smeđe boje koje se podvrgne po drugi put pročišćavanju kromatografijom pod atmosferskim tlakom na koloni silikagela (granulometrije 20-45 μ ; promjera 2,5 cm; zapremnine silicija 300 cm^3), eluira se smjesom diklorometan-metanol (99/1 u volumenima) a frakcije od oko 10 cm^3 se pokupe. Frakcije 21 do 30 se spoje zatim koncentriraju u uvjetima kao gore. Dobije se 0,84 g metil (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio) etil]piperidin-3-acetata, u obliku ulja blijedožute boje.

Infracrveni spektar (CH_2Cl_2): 2937; 2806; 2765; 1731; 1693; 1620; 1505; 1243 i 849 cm^{-1} Metil (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-acetat

- 5 Smjesa od 10,8 g (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(tert-butiloksikarbonil)piperidin-3-octene kiseline u 460 cm^3 bezvodnog metanola pomiješanog sa 4,3 cm^3 koncentrirane sumporne kiseline ($d=1,83$) se zagrijava na temperaturi od oko 65°C uz mućkanje tijekom 2 sata. Nakon hlađenja na oko 20°C, reakciona smjesa se isparava pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C, zatim se dobiveni talog povrti s 200 cm^3 vode, koja se alkalizira dodavanjem natrijevog hidrogenokarbonata do postizanja pH 8-9. Smjesa se ekstrahira s 4 puta 200 cm^3 etil acetata. Vodena faza se alkalizira do postizanja pH 11 dodavanjem potrebne količine natrijevog karbonata. Smjesa se ekstrahira s 2 puta 200 cm^3 etil acetata. Organski ekstrakti se spoje, suše na magnezijevom sulfatu, filtriraju, isparavaju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 6,84 g metil (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-piperidin-3-acetata, u obliku ulja smeđe boje.

- 15 Infracrveni spektar (CCl_4): 2935; 2812; 1738; 1692; 1620; 1504; 1242; 1032 i 851 cm^{-1}

(3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(tert-butiloksikarbonil)piperidin-3-octena kiselina

- 20 Otopini od 1,2 g (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(tert-butiloksikarbonil)piperidin-3-acetaldehida u 60 cm^3 acetona, doda se tijekom 1 sata, uz mućkanje i na temperaturi od oko 25°C, otopina od 0,85 g kalijevog permanganata u 15 cm^3 vode i 120 cm^3 acetona. Smjesa se mućka tijekom 3 sata na toj istoj temperaturi, zatim se ohladi na oko 10°C. Otopina od 5 g natrijevog sulfita u 200 cm^3 vode se doda reakcionoj smjesi, zatim se dobivena smjesa filtrira na celita. Aceton iz nitrata se isparava pod smanjenim tlakom (5kPa) na temperaturi od oko 40°C, zatim se talog od isparavanja povrti s 200 cm^3 vode, pere se s 200 cm^3 dietil etera. Vodena faza se dekantira, zakiseli s limunskom kiselinom u krutom stanju do pH od oko 3-4, ekstrahira se s 200 cm^3 dietil etera. Hlapljiva dekantirana otopina se suši na magnezijevom sulfatu, filtrira se i isparava u istim uvjetima kao gore. Dobije se 0,74 g (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(tert-butiloksikarbonil)piperidin-3-octene kiseline, u obliku krute tvari žute boje.

- 30 Infracrveni spektar (KBr): 2932; 2588; 1730; 1690; 1620; 1431; 1246; 1165 i 857 cm^{-1}

(3R,4R)-4-[3-(okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil)-1-(tert-butiloksikarbonil)piperidin-3-acetaldehid

- Otopini od 8,3 cm^3 oksalil klorida u 65 cm^3 dikloronietana ohlađenog na temperaturu od oko -60°C, dodaje se polako, uz mućkanje i pod inertnom atmosferom, smjesa od 13,7 g dimetilsulfoksida u 65 cm^3 diklorometana. Nakon 15 minuta mućkanja smjese, doda se polako 10 g (3R,4R)-3-(2-hidroksietil)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(tert-butiloksikarbonil)piperidina rastopljen u 65 cm^3 diklorometana. Nakon 30 minuta mućkanja smjese, doda se napokon, kap po kap, 61,7 cm^3 trietilamina otopljenog u 65 cm^3 diklorometana. Smjesa se još mućka tijekom 3 sata na oko 60°C, zatim se uspe na 400 cm^3 ledene vode. Nakon dekantacije smjese, organska faza se pere sa 400 cm^3 10 % vodene otopine limunske kiseline (ukupno) zatim se suši na magnezijevom sulfatu, filtrira, isparava pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 9.95 g (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(tert-butiloksikarbonil)piperidin-3-acetaldehida, u obliku ulja smeđe boje.

Infracrveni spektar (CCl_4): 2932; 2720; 1729; 1694; 1430; 1244; 1164 i 850 cm^{-1}

- 45 (3R,4R)-3-(2-Hidroksietil)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(tert-butiloksikarbonil)piperidin

- Otopini od 52,6 g (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(tert-butiloksikarbonil)-3-vinilpiperidina u 500 cm^3 toluena, doda se 33,4 cm^3 kompleksnog trietilamin borana uz mućkanje, na temperaturi od oko 20°C, zatim se smjesa zagrijava tijekom 18 sati na temperaturi od oko 110°C. Nakon što je reakciona smjesa koncentrirana pod smanjenim tlakom (5kPa) na temperaturi od oko 45°C, dobiveni talog se povrti s 500 cm^3 tetrahidrofurana. Nastala otopina se pomiješa tijekom 20 minuta sa 63 cm^3 vode, zatim se doda tijekom 1 sata, u malim frakcijama, 47,5 g natrijevog perborata. Smjesa se mućka tijekom 4 sata na temperaturi od oko 20°C, žalim se doda 300 cm^3 zasićene otopine amonijevog klorida. Organska otopina se dekantira, suši na magnezijevom sulfatu, koncentrira u istim uvjetima kao gore. Dobiveni talog se pročisti kromatografijom na koloni silikagela (granulometrije 20-45 μ ; promjera 9 cm; zapremine silicija 2500 cm^3) eluira se najprije smjesom diklorometan-metanol (97,5/2,5 u volumenima) a frakcije od 1 litre se pokupe. Frakcije 1 do 17 se odvoje, zatim se eluiraju smjesom diklorometan-metanol (95/5 u volumenima) a frakcije od 1 litre se pokupe. Frakcije 30 do 35 se spoje i eluiraju konačno smjesom diklorometan-metanol (90/10 u volumenima) a frakcije od 1 litre se pokupe. Frakcije 36 do 41 se spoje, dok se skup frakcija 30 do 41 isparavaju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 20 g (3R,4R)-3-(2-hidroksietil)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(tert-butiloksikarbonil)piperidina, u obliku ulja.

Infracrveni-spektar: (CH_2Cl_2) 3612; 2480; 2937; 1680; 1432; 1243; 1163; 859 cm^{-1}

(3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(tert-butiloksikarbonil)-3-vinilpiperidin

Otopini pod mućkanjem od 126 g (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-3-vinilpiperidina u 1700 cm³ diklorometana, doda se tijekom oko 20 minuta, na temperaturi od oko 20°C 162 cm³ trietilamina, zatiru tijekom 2 sata 85 g di-terciobutil dikarbonata rastopljenog u 300 cm³ diklorometana. Smjesa se mućka tijekom 16 sati na temperaturi od oko 20°C, zatim se tome doda 400 cm³ vode. Organska faza se dekantira, suši na magnezijevom sulfatu, filtrira, isparava pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°. Dobije se uljasti talog koji se povrti s 1000 cm³ etil acetala i pere s 2 puta 200 cm³ vode, 1 puta s 250 cm³ zasićene vodene otopine limunske kiseline, 2 puta po 200 cm³ vode. Organska otopina se suši na magnezijevom sulfatu, filtrira se, koncentrira u uvjetima kao gore. Dobije se 148 g (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(tert-butiloksikarbonil)-3-vinilpiperidina, u obliku ulja smeđe boje.

Infracrveni spektar (CH₂Cl₂): 2979; 1683; 1431; 1246; 1164 i 853 cm⁻¹

(3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-3-vinilpiperidin može se dobiti primjenom metode opisane u zahtjevu za patent FR 2 354 771.

Primjer 49

(3R,4R)-1-(2-(3-fluorofeniltio)etil)-4-[3-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-octena kiselina, diastereoizomer A i (3R,4R)-1-(2-(3-fluorofeniltio)etil)-4-(3-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-octena kiselina, diastereoizomer B.

Kromatografira se 0,7 g (3R,4R)-1-[2-(3-fluorofeniltio)etil]-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-octene kiseline na koloni od 35 cm dužine i 6 cm promjera, kondicionirane sa 700 g silicija KROMASIL® (Granulometrije 10μ). Elucija se izvodi pomoću smjese diklorometan-acetonitril-metanol-trietilamin (56/40/4/0,5 u volumenima). Protok je 70 cm³/min. Detekcija se izvodi sa ultraljubičastim zrakama od 265 nm. Više pripremljenih ubrizgavanja je dovelo do odvajanja 2 diastereoizomera. Frakcije koje odgovaraju prvome, diastereoizomer A, se koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobivena kristalna masa se suši u komori za sušenje pod smanjenim tlakom (10 Pa) na temperaturi od oko 20°C. Dobije se 0,185 g (3R,4R)-1-[2-(3-fluorofeniltio)etil]-4-[3-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-octene kiseline, diastereoizomera A, u obliku krute tvari prljavo bijele boje. ($\alpha_D^{20} = -55,9 \pm 1,2$ u metanolu od 0,5 %). Frakcije smjese se koncentriraju za ponovnu obradu. Nova ubrizgavanja se izvode za dobivanje drugog diastereoizomera. Tri pripremljena ubrizgavanja omogućuju dobivanje frakcija koje odgovaraju diastereoizomeru B. Ove se koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobivena kristalna masa se suši u komori za sušenje pod smanjenim tlakom (10 Pa) na temperaturi od oko 20°C. Dobije se 0,200 g (3R,4R)-1-[2-(3-fluorofeniltio)etil]-4-[3-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-octene kiseline, diastereoizomer B, u obliku krute tvari prljavo bijele boje. ($\alpha_D^{20} = +41,0 \pm 1,0$ u metanolu od 0,5 %).

diastereoizomer A : Spektar R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ u ppm): od 1,15 do 1,85 i od 1,95 do 2,20 (2 serije mts : 11H u cijelosti); od 2,40 do 2,60 (mt: 3H); 2,65 do 2,80 (mt: 2H); 3,08 (t, J = 7 Hz : 2H); 3,92 (s : 3H); 5,27 (mt: 1H); 5,52 (mt: 1H); 6,98 (t dvostruki, J = 8,5 i 2,5 Hz : 1H); od 7,10 do 7,20 (mt: 2H); od 7,25 do 7,45 (mt: 3H); 7,55 (d, J = 4,5 Hz : 1H); 7,94 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,71 (d, J = 4,5 Hz: 1H).

diastereoizomer B : Spektar R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ u ppm): od 1,30 do 1,90 i od 1,95 do 2,15 (2 serije mts : 10H u cijelosti) od 2,40 do 2,60 (mt: 3H); 2,75 (mt: 1H); od 2,95 do 3,15 (mf: 2H); 3,10 (t, J = 7 Hz: 2H); 3,93 (s : 3H); 5,28 (mt: 1H); 5,53 (d, J = 5 Hz : 1H); 7,00 (t dvostruki, J = 8,5 i 2,5 Hz : 1H); od 7,10 do 7,20 (mt: 2H); 7,35 (mt: 1H); od 7,35 do 7,45 (mt: 2H); 7,55 (d, J = 4,5 Hz: 1H); 7,95 (d, J = 9,5 Hz : 1H); 8,72 (d, J = 4,5 Hz: 1H); od 11,00 do 12,5 (mf vrlo rašireni 1H).

(3R,4R)-1-[2-(3-fluorofeniltio)etil]-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-octena kiselina

Otopina od 1,3 g metil (3R,4R)-1-[2-(3-fluorofeniltio)etil]-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-acetata u 20 cm³ dioksana, pomiješanog s 2 cm³ vodenog natrija 5N, se zagrijava uz mućkanje tijekom 20 sati na temperaturi od oko 60°C. Reakciona smjesa se isparava pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C, zatim se dobiveni talog povrti s 30 cm³ vode i 5 cm³ metanola, zakiseli se limunskom kiselinom. Otapala se isparavaju u istira uvjetima kao prethodno, zatim se dobiveni talog povrti sa 70 cm³ smjese diklorometan-metanola (80/20 u volumenima). Kristali limunske kiseline se filtriraju; filtrat se isparava kao gore, a talog od isparavanja se povrti s 30 cm³ dietil etera, filtrira se, suši na zraku. Dobije se 1,1 g (3R,4R)-1-[2-(3-fluorofeniltio)etil]-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-octene kiseline, u obliku krute tvari krem boje.

Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ t; ppm). Promatra se smjesa dvaju diastereoizomera:

od 1,15 dol,90 - od 2,00 do 2,25 i od 2,35 do 2,90 (mts: 16H u cijelosti); 3,13 (t široki, J = 7 Hz : 2H); 3,92 (s : 3H); 5,27 (mt: 1H); 5,54 (mt: 1H); 7,00 (t dedublirani, J = 8,5 Hz : 1H); od 7,10 do 7,25 (mt: 2H); od 7,30 do 7,50 (mt: 3H); 7,55 (mt: 1H) , 7,94 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,71 (d, J = 4,5 Hz : 1H); od 11,50 do 13,50 (mf vrlo rašireni: 1H).

5 Primjer 49A

Diklorhidrat metil (3R,4R)-1-[2-(3-fluorofeniltio)etil]-4-3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-acetata

Otopini od -3,2 g metil (3R,4R)-1-[2-(3-fluorofeniltio)etil]-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-acetata u 50 cm³ ni³ metanola, pomiješanoj s 2 kapi vodenog natrija 5N i održanoj na temperaturi od oko 20°C, doda se uz mućkanje i u malim frakcijama 0,28 g natrijevog borohidrida. Smjesa se mućka tijekom 4 sata na temperaturi od oko 20°C. Nakon dodavanja 30 cm³ vode, smjesa s ekstrahira s 2 puta 30 cm³ diklorometana. Spojene organske faze se peru sa 60 cm³ vode, suše se na magnezijevom sulfatu, filtriraju, isparavaju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Taložno ulje se pročisti kromatografijom pod atmosferskim tlakom na koloni silikagela (granulometrije 20-45 μ; promjera 4 cm; zapremnine silicija 520 cm³), eluira se smjesom diklorometan-metanol (99/1) a frakcije od oko 60 cm³ se pokupe. Frakcije 40 do 72 se spoje zatim se isparavaju kao u prethodnim uvjetima. Dobije se 1,7 g ulja od kojeg se načini klorhidrat na sljedeći način: otopina od 0,30 g ulja u 5 cm dietil etera se uspe na 5 cm klorovodičnog etera 5N. Dobiveni gel se razblaži s 10 cm³ etera, mućka se tijekom 15 minuta na temperaturi od oko 20°C, zatim se isparava pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 30°C. Dobiveni talog se rastopi u 30 cm³ vode, zatim se liofilizira. 20 Dobije se 0,26 g diklorhidrata metil (3R,4R)-4-[2-(3-fluorofeniltio)etil]-4-[3-(R,S)-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-acetata, u obliku liofilizata krem boje.

Spektar R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆ uz dodatak nekoliko kapi CD₃COOD d₄ na temperaturi od 373K, δ u ppm). Promatra se smjesa dvaju distereoizomera:

25 od 1,45 do 2,00 i od 2,25 do 2,60 (mts : 10H u cijelosti) ; od 3,05 do 3,45 (mts : 8H); 3,60 i 3,63 (2s : 3H u cijelosti); 3,97 i 3,98 (2s : 3H u cijelosti) ; 5,39 (mt: 1H); 7,03 (mt: 1H); 7,23 (mt: 2H); 7,37 (mt: 1H); od 7,50 do 7,65 (mt: 2H); 7,80 (mt: 1H); 8,12 (d, J = 9,5 Hz : 1H); 8,84 (d, J = 5 Hz : 1H).

30 (3R,4R)-1-[2-(3-fluorofeniltio)etil]-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-octena kiselina

Otopini od 4 g i-[(2-kloroetil)tio]-3-fluorobenzola u 50 cm³ acetonitrila, doda se kap po kap, uz mućkanje i na temperaturi od oko 20°C, 2,26 g metil (3R,4R)-4-[3 okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-acetata prethodno rastopljenog;; u 50 cm³ acetonitrila, zatim 6,91 g kalijevog karbonata i 2 g kalijevog jodida. Smjesa se zagrijava tijekom 18 sati na temperaturi od oko 70°C. Nakon dodavanja dodatnih 0,3 g kalijevog jodida i dodatnog zagrijavanja na temperaturi od oko 70°C tijekom 4 sata, reakciona masa se ohladi na oko 20°C, pomiješa se s 200 cm³ vode, ekstrahira s 2 puta 150 cm³ etil acetata. Spojeni ekstrakti se peru s 300 cm³ vode, suše se na magnezijevom sulfatu, filtriraju isparavaju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobiveni talog se pročisti kromatografijom pod atmosferskim tlakom na koloni silikagela (granulometrije 20-45 μ; promjera 5,2 cm; zapremnine silicija 950 cm³) eluira se smjesom diklorometan-metanol (99/1 u volumenima), a frakcije od oko 60 cm³ se pokupe. Frakcije 24 do 36 se spoje, koncentriraju u uvjetima kao gore. Dobije se 3,3 g metil (3R,4R)-1-[2-(3-fluorofeniltio)etil]-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-acetata, u obliku ulja žute boje.

Infracrveni spektar (CH₂Cl₂): 2936; 2806; 1731; 1692; 1620; 1505; 1474; 1243; 881 i 853 cm⁻¹

45 Metil (3R,4R)- 4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-acetat bio je dobiven u primjeru 48.

Primjer 50

50 (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3,5-difluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilna kiselina

Smjesa od 0,89 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3,5-difluorofenil) prop-2-inil]piperidin-3-karboksilata u 9 cm³ dioksana pomiješanih s 1,41 cm³ vodenog natrija 5N, se mućka tijekom 18 sati na temperaturi od oko 60°C. Nakon hlađenja na oko 20°C, reakciona smjesa se isparava pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C Dobiveni talog se pročisti kromatografijom pod tlakom dušika 50 kPa, na koloni silikagela (granulometrije 20-45 μ; promjera 3,3 cm; mase 56 g) eluira se najprije smjesom diklorometan-metanol (95/5 u Volumenima). Najprije se pokupi frakcija od 100 cm³, zatim frakcije od 16 cm³. Frakcije 1 do 36 se odvoje. Zatim se eluira smjesom diklorometan-metanol (75/25 u volumenima). Izvrši se prva frakcija od 200 cm³, druga od 150 cm³, zatim treća od 100 cm³. Ove prve dvije se spoje. koncentriraju kao gore. Dobiveni talog se povraća u diklorometanu, i 60 filtrira se. Filtrat se isparava kao prethodno, zatim se novo dobiveni talog usitni u 25 cm³ smjese diizopropil-pentan etera (50/50 u volumenima). Proizvod koji kristalizira se filtrira, pere se s 2 puta 10 cm³ iste smjese, zatim s 3 puta 10

cm³ pentana. Dobije se 0,53 g (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3,5-difluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilne kiseline, u obliku krute tvari krem boje koja se otapa na 106°C.

Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, u ppm). Promatra se smjesa dvaju diastereoizomera:

od 1,40 do 1,95 (mt: 711) ; od 2,30 do 3,00 (ml: 5H); 3,57 i 3,59 (2s : 2H u cijelosti); 3,90 i 3,93 (2s : 3H u cijelosti); 5,25 (mt: 1H); 5,55 (mf: 1H); 7,22 (mt: 2H); od 7,25 do 7,45 (mt: 3H); 7,56 (mt: 1H); 7,94 (d, J = 9Hz : 1H); 8,70 (d, J = 4,5 Hz : 1H); od 12,10 do 12,80 (mf rašireni: 1H).

Metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3,5-difluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilat

Smjesi od 0,95 g metil «(3R,4R)- 4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(prop-2-inil)piperidin-3-karboksilata u 9,5 cm³ trietilamina, uz mućkanje na temperaturi od oko 20°C pod inertnom atmosferom, doda se 0,138 g tetrakis trifenilfosfin paladija, 0,046 g bakrenog jodida i 0,42 cm³ 1-bromo-3,5-difluorobenzola. Smjesa se zagrijava na temperaturi od oko 80°C tijekom 3 sata. Nakon hlađenja na oko 20°C, reakciona smjesa se povraća s 30 cm³ etil acetata i 30 cm³ vode, mućka se tijekom 5 minuta. Organska faza se dekantira dok se vodeni sloj ekstrahira s 2 puta 30 cm³ etil acetata. Organski ekstrakti se spoje, peru s 3 puta 30 cm³ vode, suše se na natrijevom sulfatu, filtriraju, koncentriraju pod smanjenim tlakom (5kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobiveni talog se pročisti kromatografijom pod tlakom dušika 50 kPa, na koloni silikagela (granulometrije 20-45 μ; promjera 2,3 cm; 40 g), eluira se čistim dietil acetatom. Pokupe se najprije 2 frakcije od 100 cm³, zatim se izvrše frakcije od 20 cm³. Frakcije 8 do 40 se spoje, isparavaju u uvjetima kao gore. Dobije se 0,967 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3,5-difluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilata, u obliku meringe narančaste boje.

Infracrveni spektar (KB-): 3424; 2948; 1734; 1618; 1586; 1432; 1242; 1122; 1028; 990; 8561373 cm

Metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(prop-2-inil)piperidin-3-karboksilat se može pripremiti kako je opisano u primjeru 32.

Primjer 51

(3R,4R)- 4-(3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil)-1-[3-(2,5-difluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilna kiselina

Smjesa od 0,874 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,5-difluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilata u 8,8 cm³ dioksana pomiješanih s 1,37 cm³ vodenastog natrija 5N, se mućka tijekom 17 sati na temperaturi od oko 60°C. Nakon hlađenja na oko 20°C, reakciona smjesa se isparava pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se ulje koje se pročisti kromatografijom pod tlakom dušika od 50 kPa, na koloni silikagela (granulometrije 20-45 μ; promjera 3 cm; 25 g), eluira se smjesom diklorometan-metanol (85/15 u volumenima), najprije se pokupi od 100 cm³, zatim frakcije od 50 cm³. Frakcije 3 i 4 se spoje, koncentriraju kao gore. Talog od isparavanja se povraća diklorometanom i filtrira se. Filtrat se koncentrira kao u prethodnim uvjetima, zatim se dobiveni proizvod povraća uz mućkanje sa 40 cm³ smjese diizopropil pentan-etera (50/50 u volumenima) tijekom 16 sati na temperaturi od 20°C. Dobiveni kristali se ocijede, zatim se peru s 2 puta 10 cm³ iste smjese kao gore, zatim 3 puta 20 cm³ pentana. Dobije se 0,392 g (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,5-difluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilna kiselina, u obliku krute blijedo žute tvari koja se otapa na 109°C, smjesa dvaju diastereoizomera.

Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ u ppm). Promatra se smjesa dvaju diastereoizomera:

od 1,40 do 2,00 (mts : 7H); od 2,30 do 3,00 (mt: 5H); 3,64 i 3,65 (2s : 2H u cijelosti); 3,90 i 3,92 (2s : 3H u cijelosti); 5,26 (mf: 1H); 5,56 (mf: 1H); od 7,25 do 7,50 (mt: 5H); 7,56 (mt : 1H); 7,94 (d, J = 9Hz : 1H); 8,71 (d, J = 4,5 Hz : 1H); od 12,40 do 12,70 (mf: 1H)

Metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,5-difluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilat

Smjesa od 1,1 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(prop-2-inil)piperidin-3-karboksilata, 11 cm³ trietilamina, 0,16 cm³ tetrakis trifenilfosfin paladija, 0,053 g bakrenog jodida i 0,47 cm³ 1-bromo-2,5-difluorobenzola se mućka tijekom 3 sata i 15 minuta pod inertnom atmosferom na temperaturi od oko 80°C. Nakon hlađenja na oko 20°C, reakciona smjesa se pomiješa s 30 cm³ etil acetata i 30 cm³ vode, uz mućkanje. Organska faza se odvoji dok se vodena faza ekstrahira s 2 puta 30 cm³ etil acetata. Organski ekstrakti se spoje, peru s 3 puta 25 cm³ vode, suše se na natrijevom sulfatu, koncentriraju pod smanjenim tlakom (5kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se proizvod koji se pročisti kromatografijom pod tlakom dušika od 50 kPa, na koloni silikagela (granulometrije 20-45 μ; promjera 3,3 cm; 50 g), eluira se etil acetatom a najprije se pokupe frakcije od 300 cm³, zatim frakcije od 32 cm³. Frakcije 7 do 22 se spoje, zatim koncentriraju u uvjetima kao gore. Dobije se 0,91 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-

3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,5-difluorofenil)prop-2-inil]]piperidin-3-karboksilata, u obliku meringe prljavo bijele boje.

Infracrveni spektar (CCl₄): 3614; 2950; 1738; 1622; 1497; 1249; 1163; 1033 i 873 cm⁻¹ Metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(prop-2-inil)]piperidin-3-karboksilat bio je pripremljen u primjeru 43.

Primjer 52

(3R,4R)-1-[2-(cikloheksiltio)etil]-4-(3-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil)piperidin-3-octena kiselina, diastereoizomer A i (3R,4R)-1-[2-(cikloheksiltio)etil]-4-[3-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil)piperidin-3-octena kiselina, diastereoizomer B.

1,3 g (3R,4R)-1-[2-(cikloheksiltio)etil]-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil)piperidin-3-octene kiseline, se kromatografira na koloni silikagela od 35 cm dužine i 6 cm promjera, kondicionirane sa 700 g silicija KROMASIL[®] (granulometrije 10 (μ)). Eluiranje se izvodi pomoću smjese diklorometan-acetonitril-metanola-trietilamin (56/40/4/0,5 u volumenima). Protok je 70 cm³/min. Detekcija se izvodi ultraljubičastim zrakama od 265 nm. Dva pripremna ubrizgavanja dovela su do odvajanja 2 diastereoizomera. Frakcije koje odgovaraju prvome, diastereoizomer A, se koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Talog dobiven od isparavanja se suši u komori za sušenje, pod smanjenim tlakom (10 Pa) na temperaturi od oko 20°C. Dobije se 0,310 g (3R,4R)-1-[2-(cikloheksiltio)etil]-4-[3-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil)piperidin-3-octene kiseline, diastereoizomer A, u obliku meringe bež boje. ($\alpha_D^{20} = -43,6 \pm 1,0$ u 0,5 % diklorometanu). Frakcije koje odgovaraju drugome, diastereoizomer B, se koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Talog dobiven od isparavanja se suši u komori za sušenje, pod smanjenim tlakom (10 Pa) na temperaturi od oko 20°C. Dobije se 0,260 g (3R,4R)-1-[2-(cikloheksiltio)etil]-4-[3-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil)piperidin-3-octene kiseline, diastereoizomer B, u obliku meringe bež boje. ($\alpha_D^{20} = +55,4 \pm 1,1$ u 0,5 % diklorometanu).

diastereoizomer A : Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ u ppm): od 1,10 do 2,20 i od 2,30 do 2,80 (2 serije mts : 29H u cijelosti); 3,93 (s : 3H); 5,28 (dd široki, J = 7,5 i 3 Hz : 1H); od 5,30 do 5,75 (mf raširen : 1H) : od 7,35 do 7,45 (mt: 2H); 7,56 (d, J = 4,5 Hz : 1H); 7,94 (d, J = 9,5 Hz : 1H); 8,72 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

diastereoizomer B : Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ u ppm): od 1,10 do 2,10 i od 2,30 do 2,80 (2 serije mts : 29H u cijelosti); 3,92 (s : 3H); 5,27 (dd široki, J = 7,5 i 3 Hz : 1H); od 5,30 do 5,75 (mf raširen : 1H); od 7,35 do 7,45 (mt: 2H); 7,54 (d, J = 4,5 Hz : 1H); 7,94 (d, J = 9,5 Hz : 1H); 8,71 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

(3R,4R)-1-[2-(cikloheksiltio)etil]-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil)piperidin-3-octena kiselina

Otopini od 1,9 g metil-(3R,4R)-1-[2-(cikloheksiltio)etil]-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil)piperidin-3-acetata u 35 cm³ dioksana, doda se uz mućkanje na temperaturi od oko 20°C, 2,96 cm³ vodenog natrija 5N. Otopina se zagrijava tijekom 16 sati na temperaturi od oko 60°C. Reakciona smjesa se isparava pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 50°C, zatim se dobiveni talog povraća s 50 cm³ acetona, ponovo se isparava kao gore. Nakon povrata dobivenog taloga s 50 cm³ dietil etera i koncentriranja kao u prethodnim uvjetima, dobivena kruta tvar žute boje se i pomiješa s 20 cm³ vode, zakiseli se dovoljnom količinom limunske kiseline da se postigne pH oko 4-5. Smjesa se ekstrahira s 50 cm³ diklorometana. Organski ekstrakt se koncentrira pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 50°C, Talog od isparavanja se povraća s 2 puta 100 cm³ smjese diklorometan-metanol (90/10 u volumenima), neotopljena tvar se filtrira nakon svakog ponovnog postupka. Spojeni filtrati se koncentriraju kao gore, zatim se dobiveni talog povraća s 50 cm³ dietil etera, isparava se kao u prethodnim uvjetima. Dobiveni kristali se povraća u 50 cm³ dietil etera, filtriraju se, peru s 2 puta 50 cm³ etera. Proizvod se na kraju suši pod smanjenim tlakom, najprije pod 5 kPa, zatim u komori za sušenje pod 10 Pa, na temperaturi od oko 60°C. Dobije se 1,9 g (3R,4R)-1-[2-(cikloheksiltio)etil]-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil)piperidin-3-octene kiseline, u obliku krute tvari žute boje.

Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ u ppm). Promatra se smjesa dvaju diastereoizomera: od 1,00 do 2,95 (mts : 29H); 3,92 (s : 3H); 5,27 (mt : 1H); 5,54 (mf: 1H); od 7,30 do 7,45 (mt: 2H); 7,55 (mt : 1H); 7,95 (d, J = 9,5 Hz : 1H); 8,72 (dJ = 4,5 Hz : 1H); od 10,80 do 11,90 (mf vrlo raširen : 1H).

Primjer 52 A

Diklorhidrat metil (3R,4R)-1-[2-(cikloheksiltio)etil]-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil)piperidin-3-acetat

Otopini od 3,5 g metil (3R,4R)-1-[2-(cikloheksiltio)etil]-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil)piperidin-3-acetata u 50 cm³ metanola pomiješanih s 1 kapi natrija 5N, ohlađenoj na temperaturi od oko 15°C, doda se u malim frakcijama tijekom 1 sata, uz mućkanje i pod inertnom atmosferom, 0,42 g natrijevog borohidrida. Smjesa se mućka tijekom 2 sata na toj temperaturi, zatim se ohladi na oko 10°C. Tada se doda kap po kap 10 cm³ vode. Smjesa se koncentrira pod

smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 45°C. Nakon dodavanja 100 cm³ vode dobivenom talogu, smjesa se ekstrahira s 2 puta 100 cm³ etil acetata. Spojeni ekstrakti se suše na natrijevom sulfatu, filtriraju s, koncentriraju kao gore. Dobije se ulje koje se pročisti kromatografijom pod smanjenim tlakom od 50 kPa dušika, na koloni silikagela (granulometrije 20-45 μ; promjera 3 cm; visine 35 cm), eluira se etil acetatom, a frakcije od 30 cm³ se pakupe. Frakcije 19 do 42 se spoje, koncentriraju se kao u prethodnim uvjetima. Dobije se 2,44 g proizvoda od kojeg se pravi klorhidrat na sljedeći način: Rastopi se 0,5 g proizvoda u 10 cm³ dietil etera, zatim se otopina uspe u 5 cm klorovodičnog etera 1 N. Doda se 10 cm³ etera, zatim se smjesa mučka tijekom 1 sata na temperaturi od oko 20°C. Smjesa se filtrira, kolač se pere s 2 puta 10 cm³ dietil etera, suši se pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 20°C, zatim u komori za sušenje pod smanjenim tlakom (10 Pa) na temperaturi od oko 60°C. Dobije se 0,46 g diklorohidrata metil (3R,4R)-1-[2-(cikloheksiltio)etil]-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-acetata, u obliku krute tvari ružičasto blijede boje koja se uz omekšavanje otapa na 80°C.

Spektar R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆ na temperaturi od 383 K, δ u ppm). Promatra se smjesa sa dvaju diastereoizomera:

od 1,20 do 2,05 i od 2,30 do 2,65 (mts : 20H u cijelosti); 2,82 (mt: 1H); od 2,85 do 3,50 (mf raširen : 4H); 2,96 (mt: 2H); 3,19 (mt: 2H); 3,62 i 3,63 (2s: 3H u cijelosti); 4,00 (s : 3H); 5,37 (mt: 1H); od 7,50 do 7,65 (mt: 2H); 7,73 (mf: 1H); 8,15 (d široki, J = 9 Hz: 1H); 8,83 (d, J = 4.5 Hz: 1H).

Metil (3R,4R)-1-[2-(cikloheksiltio)etil]-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-acetat

Otopini od 3,9 g metil (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-acetata u 50 cm³ acetonitrila, doda se uz mućkanje na temperaturi od oko 20°C, i pod inernom atmosferom, 2,06 g 2-kloroetilcikloheksil sumpora, 50 cm³ acetonitrila, zatim 1,78 g kalijevog jodida i 7,25 g kalijevog karbonata. Smjesa se zagrijava tijekom 18 sati na temperaturi od oko 80°C. Nakon hlađenja na oko 20°C, smjesa se pomiješa sa 100 cm³ vode i 100 cm³ etil acetata. Organska faza se dekantira dok se vodena faza ekstrahira s 200 cm³ etil acetata. Organski ekstrakti se spoje, suše na natrijevom sulfatu, filtriraju, koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 45°C. Dobije se ulje koje se pročisti kromatografijom pod tlakom dušika od 50 kPa, na koloni silikagela (granulometrije 20-45 μ; promjera 3,5 cm; visine 46 cm) eluira se smjesom diklorometan-metanol (95/5 u volumenima) a frakcije od 50 cm³ se pakupe. Frakcije 18 do 37 se spoje, koncentriraju kao gore. Dobije se proizvod kojeg se pročisti po drugi put kromatografijom pod tlakom dušika od 50 kPa, na koloni silikagela (granulometrije 20-45 μ promjera 4 cm; visine 40 cm) eluira se smjesom etil acetat-cikloheksan (7/3 u volumenima) a frakcije od 100 cm³ se pakupe. Frakcije 24 do 54 se spoje zatim koncentriraju u istim uvjetima kao prethodno. Dobije se 3,7 g metil (3R,4R)-1-(2-(cikloheksiltio)etil)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-acetata, u obliku ulja smeđe boje.

Infracrveni spektar (CH₂Cl₂): 2933; 2855; 1732; 1693; 1620; 105; 1244, 1029 i 853 cm⁻¹

Metil (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-acetat je bio dobiven u primjeru 48

Primjer 53

(3R,4R)-4-[3-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tijen-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-octena kiselina, diastereoizomer A i (3R,4R)-4-[3-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tijen-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-octena kiselina, diastereoizomer B.

1,2 g (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tijen-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-octene kiseline, se kromatografira na koloni od 35 cm dužine i 6 cm promjera, kondicionirane sa 700 g silicija KROMASIL[®] (granulometrije 10 u.). Elucija se izvodi-pomoću smjese diklorometan-acetonitril-metanol-trietilamin (70/15/15/0,5 u volumenima). Protok je 90 cm³/min. Detekcija se izvodi ultraljubičastim zrakama od 265 nm. Dva pripremna ubrizgavanja su dovela do odvajanja diastereoizomera. Frakcije koje odgovaraju prvom, diastereoizomer A, se koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobivena kristalna masa se suši u komori za sušenje pod smanjenim tlakom (10 Pa) na temperaturi od oko 20°C. Dobije se 0,408 g (3R,4R)-4-[3-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tijen-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-octene kiseline, diastereoizomer A, u obliku krute tvari žute boje. (α_D²⁰ = -62,9+/-1,3 u 0,5 % metanolu. Frakcije koje odgovaraju drugome, diastereoizomer B, se koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobivena kristalna masa se suši u komori za sušenje pod smanjenim tlakom od (10 Pa) na temperaturi od 20°C. Dobije se 0,376 g (3R,4R)-4-[3-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tijen-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-octene kiseline, diastereoizomer B, u obliku krute tvari žute boje. (α_D²⁰ = +46,9+/-1,1 u 0,5 % metanolu)

diastereoizomer A : Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆ uz dodavanje nekoliko kapi CD₃COOD d₄, δ u ppm) : od 1,20 do 2,00 i od 2,05 do 2,50 (2 serije mts : 12H u cijelosti); od 2,60 do 2,85 (mt: 2H); 3,55 (AB granični, J = 17 Hz : 2H); 3,90 (s : 3H); 5,27 (dd, J = 8 Hz : 1H); 7,04 (mt: 1H); 7,26 (d široki, J = 4 Hz : 1H); od 7,30 do 7,45 (mt: 2H); 7,52 (d, J = 5,5 Hz : 1H); 7,56 (d, J = 4,5 Hz : 1H); 7,93 (d, J = 10 Hz : 1H); 8,70 (d, J = 4,5 Hz: 1H).

diastereoizomer B : Spektar R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6 uz dodavanje nekoliko kapi CD_3COOD d4, 8 u ppm) : od 1,20 do 1,90 i od 2,00 do 2,45 (2 serije mts : 12H u cijelosti) ; od 2,60 do 2,85 (mt : 2H); 3,50 (AB, $J = 17$ Hz : 2H); 3,91 (s : 3H); 5,27 (dd, $J = 8$ i 3,5 Hz : 1H); 7,05 (dd, $J = 5,5$ i 4 Hz : 1H); 7,26 (d široki, $J = 4$ H : 1H); od 7,35 do 7,45 (mt: 2H); od 7,50 do 7,60 (mt: 2H); 7,95 (d, $J = 10$ Hz : 1H); 8,71 (d, $J = 4,5$ Hz: 1H).

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-inetolcsikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tijen-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-octena kiselina

Otopina od 3 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tijen-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-acetata, u 50 cm^3 dioksana, pomiješanog s 5 cm^3 vodenog natrija 5N, zagrijava se tijekom 17 satima temperaturi od oko 60°C uz mućkanje i pod inertnom atmosferom. Nakon hlađenja na oko 20°C, smjesa se koncentrira pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C, zatim se talog povraća sa 100 cm^3 diklorometana i 5 cm^3 vode. Smjesa se zakiseli s dovoljnom količinom limunske kiseline da se dobije pH od oko 4-5, zatim se suši na magnezijevom sulfatu, filtrira, koncentrira kao gore. Taložna se voda azeotropijom povuče u kloroformom. Nakon koncentracije kao prethodno, dobiveni talog se pročisti kromatografijom od atmosferskim tlakom na koloni silikagela (granulometrije 20-45 μ ; promjera 3,5 cm; zapremnine silicija 200 cm^3), eluira se 28 % smjesom kloroform-metanol-amontjev hidroksid (12/3/0,5 u volumenima) a frakcije od oko 60 cm^3 se pokupe. Frakcije koje sadrže očekivani proizvod se spoje, zatim koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobiveni talog se povraća sa 40 cm^3 dietil etera, ocijedi se, pere s 2 puta 5 cm^3 etera, suši pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 20°C, zatim u komori za sušenje pod smanjenim tlakom (10 Pa) na temperaturi od ko 40°C. Dobije se 1,9 g (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tijen-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-octene kiseline, u obliku krute tvari bijele boje.

Spektar R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ u ppm). Promatra se smjesa dvaju diastereoizomera: od 1,20 do 2,45 (mts : 12H); od 2,60 do 2,85 (mt : 2H); 3,48 (mt: 2H); 3,92 (s : 3H); 5,28 (mt: 1H); 7,06 (dd, $J = 5,5$ i 3,5 Hz: 1H); 7,27 (dd, $J = 3,5$ i 1 Hz: 1H); od 7,30 do 7,45 (mt: 2H); od 7,50 do 7,60 (mt: 2H); 7,94 (d, $J = 9$ Hz : 1H); 8,70 (d, $J = 4,5$ Hz: 1H).

Primjer 53 A

Metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tijen-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-acetat

Otopini od 4,0 g metil (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tijen-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-acetata u 65 cm^3 metanola, pomiješanoj s jednom kapi vodenog natrija 5N, doda se u oko 40 minuta, na temperaturi nižoj od 30°C, uz mućkanje i pod inertnom atmosferom, 0,317 g natrijevog borohidrida. Nakon 3 sata mućkanja na temperaturi od oko 20°C, smjesa se pomiješa sa 100 cm^3 vode, zamrse ekstrahira sa 4 puta 50 cm^3 diklorometana. Ekstrakti se peru s 3 puta 50 cm^3 vode, suše se na magnezijevom sulfatu, filtriraju, koncentriraju pod smanjenim tlakom (5kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se ulje koje se pročisti kromatografijom pod atmosferskim tlakom, na koloni silikagela (granulometrije 20-45 μ ; promjera 3,2 cm; zapremnine silicija 300 cm^3), eluira se etil acetatom a frakcije od oko 100 cm^3 se pokupe. Frakcije koje odgovaraju očekivanom proizvodu se spoje. Ove frakcije se koncentriraju kao gore. Dobije se 3,5 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tijen-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-acetat, u obliku ulja žute boje.

Infracrveni spektar (CCl_4): 2939; 1739; 1622; 1509; 1434; 1241; 850 i 696 cm^{-1}

Klorhidrat je pripremljen na sljedeći način: Otopina od 0,5 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tijen-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-acetata u 20 cm^3 diklorometana se doda uz mućkanje količini od 30 cm^3 dietil etera pomiješanih s 4 cm^3 klorovodičnog etera 1 N. Po isteku 2 sata, nastala kruta bijela tvar se filtrira, pere s 2 puta 5 cm^3 dietil etera, suši pod parcijalnim tlakom (5 kPa), zatim u stalnoj težini, u komori za sušenje pod smanjenim tlakom (10 Pa) na temperaturi od ko 40°C. Dobije se 0,35 g diklorhidrata metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tijen-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-acetata, u obliku krute bijele tvari.

Infracrveni spektar (KBr): 3278; 2932; 2524; 1730; 1619; 1601; 1427; 1248; 1021; 849 i 714 cm^{-1}

Metil (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tijen-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-acetat

Otopini od 4,3 g metil (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(prop-2-inil]piperidin-3-acetata u 100 cm^3 acetonitrila, doda se uz mućkanje na temperaturi od oko 20°C i pod inertnom atmosferom, 0,263 g trifenilfosfina, zatim 0,85 g tetrakis trifenilfosfin paladija. 0,4 g bakrenog jodida, 1,75 cm^3 2-jodotiofena. Smjesa se mućka tijekom 10 minuta, zatim se doda 2,95 cm^3 trietilamina. Nakon 48 sati mućkanja na temperaturi od oko 20°C, smjesa se filtrira preko celita, nerastopljeni dio se pere s 2 puta 50 cm^3 acetonitrila. Filtrat se koncentrira pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Talog od isparavanja se pročisti kromatografijom pod atmosferskim tlakom na koloni silikagela (granulometrije 20-45 μ ; promjera 4,5 cm; zapremnine silicija 500 cm^3), eluira se čistim etil acetatom a

frakcije od oko 60 cm³ se pokupe. Frakcije koje odgovaraju očekivanom proizvodu se spoje. Ove frakcije se koncentriraju u uvjetima kao gore. Dobije se 4 g metil (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(tijen-2-il)prop-2-inil]piperidin-3-acetata, u obliku ulja žute boje.

- 5 Infracrveni spektar (CCl₄): 2935; 1740; 1692; 1620; 1431; 1242; 1032; 849 i 698 cm⁻¹

Metil (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(prop-2-inil)piperidin-3-acetat

- 10 Otopini od 5 g metil (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-acetata u 60 cm³ dimetilformamida, doda se uz mućkanje na temperaturi od oko 20°C i pod inertnom atmosferom, 4,8 cm³ trietilamina. Nakon 15 minuta mućkanja na toj temperaturi, doda se tijekom oko 15 minuta 1,5 cm³ propargil bromida, zatim po isteku 15 minuta, smjesa se zagrijava na temperaturi od oko 45°C tijekom 4 sata. Nakon hlađenja na oko 20°C, reakciona smjesa se uspe u oko 700 cm³ vode, zatim se smjesa ekstrahira sa 4 puta 80 cm³ dietil etera. Spojeni ekstrakti se peru s 3 puta 80 cm³ vode, suše se, filtriraju, koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Talog od isparavanja se pročisti kromatografijom pod atmosferskim tlakom na koloni silikagela (granulometrije 20-45 μ; promjera 4 cm; zapremnine silicija 500 cm³), eluira se čistim etil acetatom a frakcije od 60 cm³ se pokupe. Frakcije 9 do 20 se spoje zatim koncentriraju kao u prethodnim uvjetima. Dobije se 4,3 g metil (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(prop-2-inil)piperidin-3-acetat, u obliku ulja žute boje.

- 20 Infracrveni spektar (CCl₄): 3311; 2936; 1739; 1692; 1620; 1431; 1242; 1032; 849; 654 i 627 cm⁻¹

Metil (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-acetat, bio je pripremljen u primjeru 48.

Primjer 54

- 25 Metil (3R,4R)-4-[3-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(ciklopentitio)etil]piperidin-3-octena kiselina, diastereoizomer A i diklorhidrat (3R,4R)-4-[3-hidrksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(ciklopentiltio)etil]piperidin-3-octene kiseline, diastereoizomer B.

- 30 Postupajući kao što je opisano u primjeru 52, dva diastereoizomera (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidrksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(ciklopentiltio)etil]piperidin-3-octene kiseline, su bila odvojena. Tako se izolira (3R,4R)-4-[3-hidrksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(ciklopentiltio)etil]piperidin-3-octena kiselina, diastereoizomer B. u obliku krute tvari bijele boje od koje se pravi diklorhidrat. ($\alpha_D^{20} = -89,6 \pm 1,6$ u 0,5 % metanolu), i (3R,4R)-4-[3-hidrksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(cildopentiltio)etil]piperidin-3-octena kiselina, diastereoizomer A, u obliku gustog ulja žute boje. ($\alpha_D^{20} = +57,4 \pm 0,9$ u 0,5 % metanolu).

- 35 diastereoizomer A : Spektar R.MN. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ u ppm): od 1,15 do 2,10 i od 2,25 do 2,60 (mts : 24H u cijelosti); 2,70 (mt: 2H); 3,11 (mt: 1H); 3,92 (s : 3H); 5,26 (dd; J = 8 i 4 Hz : 1H); od 7,35 do 7,45 (mt: 2H); 7,54 (d, J = 4,5 Hz : 1H); 7,94 (d, J = 10 Hz: 1H); 8,71 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

- 40 diastereoizomer B : Spektar R.M.N. ¹H (300 iMHz, (CD₃)₂SO d₆, δ u ppm): od 1,30 do 2,10 - od 2,15 do 2,40 i od 2,65 do 3,50(mts : 27H u cijelosti); 4,00 i 4,01 (2s : 3 H u cijelosti); 5,50 (mt : 1H); 7,54 i 7,58 (2d, J = 2,5 Hz : 1H u cijelosti); 7,71 (d vrlo široki, J = 9 Hz : 1H); 7,96 (mt: 1H); 8,23 (d vrlo široki, J = 9 Hz : 1H); 9,00 (d vrlo široki, J=4,5 Hz : 1H); od 9,70 do 9,85 i od 10,15 do 10,35 (2mfs : 1H u cijelosti).

- 45 (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidrkosi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(ciklopentiltio)etil]piperidin-3-octena kiselina,

- Otopina od 1,6 g diklorhidrata metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidrksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(ciklopentiltio)etil]piperidin-3-acetata u 30 cm³ dioksana, pomiješana s 2,6 cm³ vodenog natrija 5N, mućka se tijekom 6 sati na temperaturi od oko 65°C. Nakon koncentracije pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C reakcione smjese, dobije se talog koji se povraća s 2 puta 30 cm³ kloroforma koji se koncentrira kao u prethodnim uvjetima. Talog se pročisti kromatografijom pod atmosferskim tlakom na koloni silikagela (granulometrije 20-40 u; promjera 3 cm; zapremnine silicija 100 cm³), eluira se 28 % smjesom kloroform-metanol-amonijev hidroksid (12/3/0,5 u volumenima), a frakcije od 30 cm³ se pokupe. Frakcije koje sadrže očekivani proizvod se spoje i koncentriraju kao gore. Dobije se 1,5 g bezbojnog laka koji se povraća s 20 cm³ dietil etera, ocijedi se i pere s 2 puta 10 cm³ dietil etera. Proizvod se suši pod parcijalnim tlakom (5 kPa), zatim u stalnoj težini, u komori za sušenje pod smanjenim tlakom (10 Pa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 1,35 g (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidrksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(ciklopentiltio)etil]piperidin-3-octene kiseline, u obliku krute bijele tvari.

- 60 Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ ppm). Promatra se smjesa dvaju diastereoizomera: od 1,00 do 2,20 i od 2,25 do 2,80 (mts : 25H u cijelosti); 3,10 (mt: 2H); 3,92 (s široki: 3H); 5,26 (mf: 1H); od 7,20 do 7,60 (mt: 3H); 7,93 (d široki, J = 9 Hz: 1H); 8,71 (mt :1H).

Primjer 55

Diklorhidrat metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidrksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(ciklopentiltio)etil]piperidin-3-acetata

- 5 Smjesi od 2,5 metil (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(ciklopentiltio)etil]piperidin-3-acetata u 40 cm³ metanola pomiješanih s jednom kapi vodenog natrija 5N, doda se u malini frakcijama, tijekom oko 30 minuta, na temperaturi ispod 30° C, uz mućkanje i pod inertnom atmosferom, 0,227 g natrijevog borohidrida. Nakon 3 sata mućkanja reakcione smjese na temperaturi od oko 20°C, doda se 100 cm³ vode, zatim se ekstrahira s 4 puta 50 cm³ etil acetata. Spojeni ekstrakti se peru s 3 puta 50 cm³ vode, suše se na magnezijevom sulfatu, filtriraju, koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobiveno taložno ulje se pročisti kromatografijom pod atmosferski tlakom, na koloni silikagela (granulometrije 20-45 µ; promjera 3.2 cm; zapremnine silicija 100 cm³), eluira se čistim etil acetatom a frakcije od 25 cm³ se pokupe. Frakcije koje sadrže očekivani proizvod se spoje, zatim se koncentriraju kao gore. Dobije se 2,1 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidrksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(ciklopentiltio)etil]piperidin-3-acetata, u obliku ulja blijedo žute boje. Klorhidrat se pripremi na sljedeći način: otopina od 0,5 g ulja dobivenog kao gore, rastopljenog u 15 cm³ diklorometana, se uspe uz mućkanje u 4 cm³ klorovodičnog dietil etera 1 N. Proizvod se taloži, zatim kristalizira dodavanjem 25 cm³ dietil etera. Kruta tvar se filtrira, pere s 2 puta 10 cm³ etera, suši se pod kalijevim vakuumom (5kPa), zatim u stalnoj težini, u komori za sušenje, pod smanjenim tlakom (10 Pa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 0,35 g diklorhidrata metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidrksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(ciklopentiltio)etil]piperidin-3-acetata, u obliku krute tvari prljavo bijele boje.

20 Infracrveni spektar (KBr): 3355; 2950; 2560; 2051; 1982; 1731; 1619; 1601; 1428; 1248; 1206; 1020; 849 i 714 cm⁻¹

Metil (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(ciklopentiltio)etil]piperidin-3-acetat

- 25 Smjesa od 4,9 g metil (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-acetata, 2,9 g (2-kloroetil)ciklopentil sumpora, 9 g kalijevog karbonata i 2,7 g kalijevog jodida u 130 cm³ acetonitrila se mućka tijekom 17 sati na temperaturi od oko 65°C. Nakon hlađenja na temperaturi od oko 20°C, reakciona smjesa se pomiješa sa 150 cm³ vode, ekstrahira se s 3 puta 60 cm³ etil acetata. Organski ekstrakti se spoje, peru s 2 puta 50 cm³, suše na magnezijevom sulfatu, filtriraju se, koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se ulje koje se pročisti kromatografijom pod atmosferskim tlakom na koloni silikagela (granulometrije 20-45 µ; promjera 4 cm; zapremnine silicija 300 cm³), eluira se čistim etil acetatom a frakcije od oko 70 cm³ se pokupe. Frakcije koje sadrže očekivani proizvod se spoje, zatim koncentriraju u uvjetima kao gore. Dobije se 2,6 g metil (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(ciklopentiltio)etil]piperidin-3-acetata, u obliku ulja žute boje.

35 Infracrveni spektar (CCl₄): 2952; 2802; 1738; 1692; 1620; 1504; 1242; 1165; 1032 i 850 cm⁻¹

Metil (3R,4R)-4-[3-okso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-acetat bio je dobiven u primjeru 48.

2-kloroetilciklopentil sulfid se može pripremiti primjenom metode opisane u zahtjevu za patent FR 2 395 260.

40

Primjer 55

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidrksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,6-difluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilna kiselina

- 45 Otopina od 0,531 g (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,6-difluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilata, u 5,3 cm³ dioksana pomiješanih s 0,84 cm³ vodenog natrija 5N se mućka tijekom 15 sati na temperaturi od oko 60°C. Nakon hlađenja na temperaturi od oko 20°, reakciona smjesa se koncentrira pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobiveni talog se pročisti kromatografijom pod tlakom od 50 kPa dušika, na koloni silikagela (granulometrije 20-45 µ; promjera 3 cm; 20 g), eluira se smjesom diklorometan-metanol (90/10 u volumenima) a najprije se pokupe frakcije od 100 cm³, zatim frakcije od 25 cm³. Frakcije 1 do 12 se spoje, zatim koncentriraju kao prethodno. Dobije se meringa koja se povraća uz mućkanje u 15 cm³ diizopropil etera tijekom 15 minuta. Nakon dodavanja 15 cm³ pentana i mućkanja tijekom dodatnih 10 minuta, nastali kristalizirani proizvod se filtrira, pere s 2 puta 10 cm³ smjese diizopropil eter-pentan (50/50 u volumenima), zatim s 3 puta 20 cm³ pentana. suši se na zraku. Dobije se 0,293 g (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidrksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,6-difluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilne kiseline, u obliku krute tvari krem boje koja se otapa na 107°C.

55

Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, 8 u ppm). Promatra se smjesa dvaju diastereoizomera:

od 1,40 do 1,95 i od 2,30 do 3,00 (mts : 12H u cijelosti); 3,67 i 3,68 (2s : 2H u cijelosti), 3,88 i 3,92 (2s : 3H u cijelosti); 5,24 (mt : 1H); 5,55 (mf: 1H); 7,22 (mt : 2H); od 7,30 do 7,60 (mt: 4K): 7,93 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,70 (mt: 1H); od 12,20 do 12,80 (mf rašireni: 1H).

60

Medi (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidrokso-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,6-difluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilata

Smjesa od 1,07 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(prop-2-inil) piperidin-3-karboksilata u 10 cm³ trietilamina se mučka tijekom 5 minuta pod inertnom atmosferom na temperaturi od oko 20°C. Doda se 0,156 g tetrakis trifenilfosfin paladija, 0,051 g bakrenog jodida i 0,78 g 1-bromo-2,6-difluorobenzola. Smjesa se mučka tijekom 3 sata i 30 minuta na temperaturi od oko 80°C. Nakon hlađenja na oko 20°C, reakciona smjesa se pomiješa s 30 cm³ etil acetata i 30 cm³ vode. Nakon 10 minuta mućkanja, smjesa se dekantira. Nakon odvajanja organske faze, vodeni sloj se ekstrahira s 2 puta 30 cm³ etil acetata. Organski ekstrakti se spoje, peru s 3 puta 30 cm³ vode, suše se na natrijevom sulfatu, filtriraju, koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobiveni talog se pročisti kromatografijom pod tlakom dušika od 50 kPa, na koloni silikagela (gramilometrije 20-45 µ; promjera 3 cm; 50 g), eluira se čistim etil acetatom a najprije se pokupe frakcije od 300 cm³ a zatim frakcije od 38 cm³. Frakcije 6 do 16 se spoje, koncentriraju kao gore. Dobije se 0,55 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,6-difluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilata, u obliku meringe blijedo žute boje.

Infracrveni spektar (CCl₄): 3615; 2950; 1738; 1622; 1470; 1241; 1007; 854 i 719 cm⁻¹

Metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,6-difluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilat bio je pripremljen kao što je opisano u primjeru 32.

Primjer 56

(3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3,5-difluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-octena kiselina

Otopini od 0,525 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3,5-difluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-acetata u 5 cm³ dioksana, doda se uz mućkanje, na temperaturi od oko 20°C, 0,83 cm³ vodenog natrija 5N, zatim se smjesa zagrijava tijekom 3 sata na temperaturi od oko 60°C. Nakon hlađenja na oko 20°C, smjesa se mučka tijekom 3 dana, zatim se koncentrira pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobiveni talog se povrti s 15 cm³ vode, zatim se otopina ekstrahira s 5 cm³ etil acetata. Vodena faza se podesi na pH 5-6 dodavanjem 4,1 cm³ vodene klorovodične kiseline 1N, zatim se najprije ekstrahira s 30 cm³ diklorometana, zatim s 10 cm³ istog otapala. Organski ekstrakti se spoje, peru s 2 puta 5 cm³ vode, suše na magnezijevom sulfatu, filtriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobiveni talog se povrti u dietil eteru, zatim se koncentrira u istim uvjetima kao prethodno do postizanja konstantne težine. Dobije se 0,45 g (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3,5-difluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-octene kiseline, u obliku krute tvari svijetlo bež boje.

Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ u ppm): od 1,20 do 1,80 (mt : 7H) : od 2,10 do 2,35 (mt : 4H); 2,43 (dd, J = 16,5 i 10,5 Hz : 1H); 2,75 (mt : 2H); 3,05 (mt : 2H); 3,47 (s : 2H); 3,93 (s : 3H); 7,18 (mt : 2H); od 7,25 do 7,35 (mt : 1H); 7,33 (d, J = 4 Hz : 1H); od 7,35 do 7,45 (mt : 2H); 7,92 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,62 (d, J = 4 Hz : 1H).

Metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3,5-difluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-acetat

Smjesi od 0,77 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(prop-2-inil)piperidin-3-acetata, u 7,7 cm³ trietilamina, doda se na temperaturi od oko 20°C, pod inertnom atmosferom, 0,35 cm³ 1-bromo-3,5-difluorobenzola, zatim 0,112 g tetrakis trifenilfosfin paladija i 0,037 g bakrenog jodida. Dobivena suspenzija se zagrijava na temperaturi od oko 80°C tijekom 3 sata, zatim se koncentrira pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobiveni talog se povrti s 50 cm³ etil acetata i 20 cm³ vode. Nakon mućkanja smjese tijekom 15 minuta, nerastopljeni dio se filtrira na klarcelu, zatim se filtrat dekantira: organska faza se odvoji, zatim pere s 3 puta 3 cm³ vode, zasićena vodena otopina natrijevog klorida, suši se na magnezijevom sulfatu, filtrira, koncentrira pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobiveni uljasti talog se pročisti kromatografijom pod tlakom dušika 50 kPa, na koloni silikagela (granulometrije 40-63 µ; promjera 3 cm; 45 g) eluira se smjesom diklorometan-metanol (97/3 u volumenima). Frakcije koje sadrže očekivani proizvod se skupe. Ove frakcije se koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 0,345 g metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(3,5-difluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-acetata, u obliku ulja blijedo žute boje.

Spektar mase (EI) m/z=506 M⁺

Metil (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(prop-2-inil)piperidin-3-acetat bio je pripremljen prema operativnoj metodi opisanoj u primjeru 39.

Primjer 57

Diklorhidrat (3R,4R)-1-[2-(3,5-difluorofeniltio)etil]-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karboksilne kiseline

- 5 Otopini od 0,42 g metil (3R,4R)-1-[2-(3,5-difluorofeniltio)etil]-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karboksilata u 5,5 cm³ metanola, doda se uz mućkanje i pod inertnom atmosferom, na temperaturi od oko 20°C, 1,6 cm³ vodene otopine natrija 5N. Smjesa se zagrijava tijekom 16 sati na temperaturi od oko 60°C. Dobivena otopina se isparava pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C zatim se dobivenom talogu doda 5 cm³ destilirane vode i 2,66 cm³ vodene klorovodične kiseline 6N. Smjesa se tada zagrijava na oko 60°C sve do
- 10 postizanja homogene otopine koja se zatim isparava u uvjetima kao gore. Dobiveni talog se usitni u 10 cm³ smjese diklorometan-melanol (90/10 u volumenima), zatim se nastala neotopljena tvar filtrira, pere s 2 puta 2,5 cm³ isle smjese. Filtrat se koncentrira u istim uvjetima kao prethodno. Dobiye se 0,465 g diklorhidrata (3R,4R)-1-[2-(3,5-difluorofeniltio)etil]-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karboksilne kiseline, u obliku meringe žute boje koja se otapa uz omekšavanje na 160°C uz razlaganje.

- 15 Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, 5 i ppm). Promatra se smjesa dvaju diastereoizomera : od 1,35 do 2,35 i od 2,60 do 4,00 (mts : 16H u cijelosti); 4,01 i 4,02 (2s : 3H u cijelosti) ; od 5,45 do 5,65 (mi : 1H); 7,10 (mt: 1H); 7,21 (ml: 2H); od 7,50 do 7,70 (mt : 1H); 7,76 (mt : 1H); 8,00 (mt: 1H); 8,33 (mt: 1H); 9,04 (d, J = 5,5 Hz : 1H); od 11,10 do 11,55(2mfs: 1H u cijelosti).

- 20 Metil (3R,4R)-1-[2-(3,5-difluorofeniltio)etil]-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karboksilat

- Otopini od 0,717 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karboksilata u 15 cm³ acetonitrila i 1 cm³ metanola, doda se uz mućkanje i pod inertnom atmosferom, na temperaturi od oko 20°C, 0,332 g kalijevog karbonata zatim 0,4 g kalijevog jodida i na kraju 0,675 g 1-[(2-bromoetil)tio]-3,5 difluorobenzola prethodno rastopljenog u 5 cm³ acetonitrila. Smjesa se zagrijava tijekom 3 sata na temperaturi od oko 80°C Nakon hlađenja na temperauri od oko 20°C, reakciona smjesa se filtrira, kolač se pere s 2 puta 5 cm³ acetonitrila. Filtrat se isparava pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oke 40°C. Dobiveni talog se pročisti kromatografijom pod tlakom dušika
- 30 od 50 kPa, na koloni silikagela (granulometrije 40-63 μ; promjera 3,5 cm; visine 35 cm), eluira se smjesom diklorometan-metanol (95/5 u volumenima) a frakcije od 35 cm³ se pokupe. Frakcije 18 do 21 se spoje zatim se isparavaju kao gore. Dobiye se 0,47 g metil (3R,4R)-1-[2-(3,5-difluorofeniltio)etil]-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-karboksilat, u obliku viskozno ulja žuto narančaste boje.

- 35 Infracrveni spektar (CH₂Cl₂): 3597; 2951; 2814; 1733; 1611; 1586; 1242; 1119; 985; 877; 840 i 667 cm⁻¹

1-[(2-Bromoetil)tio]-3,fi-difluorobenzol

- Smjesi od 7,5 g 3,5-difluorotiofenola u 9,01 cm³ 1,2-dibromoetana, održanoj na temperaturi od 23°C, doda se uz mućkanje i pod inertnom atmosferom, otopina od 2,59 g natrija u pastili u 27 cm³ destilirane vode , zatim 0,27 cm³ alikvata 336 (trikaprilmetilamonijev klorid). Nakon 15 minuta mućkanja na temperaturi od oko 20°C, doda se smjesi 50 cm³ diklorometana, zatim nakon nekoliko minuta organska faza se dekantira, pere s 25 cm³ vode, 25 cm³ zasićene 10 % otopine natrijevog klorida suši se na magnezijevom sulfatu, filtrira, isparava pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Talog od isparavanja se pročisti kromatografijom pod tlakom dušika 50 kPa, na koloni silikagela (granulometrije 40-63 μ; promjera 5 cm; visine 30 cm) eluira se cikloheksanom a najprije se pokupe frakcije
- 45 od 500 cm³, zatim frakcije od 50 cm³. Frakcije 9 do 26 se spoje zatom koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobiye se 5,9 g [(2-bromoetil)tio]-3,5-difluorobenzola. u obliku bezbojne tekućine.

- 50 Infracrveni spektar(CCl₄): 3094; 1607; 1587; 1429; 1192; 1122; 988; 876; 841 i 667 cm⁻¹

3,5-difluorotiofenol može se pripremiti prema DAE-KEE KIM; JONGS1K GAM i surad. J. Med. Kem., 1997 p 2571

Primjer 58

- 55 (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3-difluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilna kiselina

- Smjesa od 0,810 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3-difluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilata u 8 cm³ dioksana pomiješanih s 1,3 cm³ vodenog natrija 5N, mućka se tijekom 17 sati na temperaturi od oko 60°C. Nakon hlađenja na oko 20°C, reakciona smjesa se isparava pod smanjenim tlakom od (5kPa) na temperaturi od oko 50°C. Dobiveni talog se pročisti kromatografijom, pod tlakom dušika od 50 kPa, na koloni silikagela (granulometrije 20-45 μ; promjer 3 cm: mase 45 g) eluira se smjesom diklorometan-metanoi (92/8 u

volumenima). Najprije se pokupe frakcije od 275 cm³, zatim frakcije od 20 cm³. Pokupe se frakcije 12 do 46. Ove frakcije se spoje, koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 35°C. Dobiveni talog se povraća u diklorometanu, i filtrira se. Filtrat se isparava kao prethodno, zatim se novi talog usitni u 10 cm³ diizopropil etera. Smjesa se mućka tijekom 1 sata na temperaturi od oko 20°C, zatim se ostavi mirovati tijekom 16 sati. Kruti precipitat se odvoji filtriranjem, pere se s 2 puta 10 cm³ istog otapala, zatim s 2 puta 10 cm³ pentana. Dobije se 0,47 g (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3-difluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilne kiseline, u obliku krute tvari bijele boje, koja se otapa na 92°C.

Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ u ppm) : promatra se smjesa diastereoizomera:

od 1,40 do 1,95 i od 2,30 do 3,00 (2 serije od mts : 12H u cijelosti); 3,64 i 3,65 (2 s : 2H u cijelosti); 3,90 i 3,92 (2s : 3H u cijelosti); 5,25 (mt : 1H); 5,52 (mf : 1H); od 7,15 do 7,30 (nit : 1H); od 7,30 do 7,60 (mt : 5H); 7,93 (d, J = 10 Hz : 1H); 8,70 (d, J = 4,5 Hz : 1H); od 11,90 do 12,80 (m f vrlo rašireni : 1H).

Metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3-difluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilat

Smjesi od 1,1 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(prop-2-inil)piperidin-3-karboksilna kiselina u 11 cm³ trietilamina, doda se, uz mućkanje na temperaturi od 20°C pod inertnom atmosferom, 0,16 g tertakis trifenilfosfin paladija, 0,053 g bakrenog jodi da i 0,47 cm³ 1-bromo-2,3-difluorobenzola. Smjesa se zagrijava na temperaturi od oko 80 °C tijekom 3 sata 30 minuta. Nakon hlađenja na oko 20°C reakciona smjesa se povraća s 30 cm³ etil acetata i 30 cm³ vode, mućka se tijekom 15 minuta. Organska faza se dekantira dok se vodeni sloj ekstrahira s 3 puta 30 cm³ etil acetata. Organski ekstrakti se spoje, peru s 3 puta 30 cm³ vode, suše se na natrijevom sulfatu, filtriraju, koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobiveni talog se pročisti kromatografijom pod tlakom dušika Od 50 kPa, na koloni silikagela (granulometrije 20-45 μ; promjera 3 cm; 50 g) eluira se čistim etil acetatom. Najprije se pokupe frakcije od 300 cm³, zatim frakcije od 30 cm³. Frakcije 10 do 30 se spoje, isparavaju u uvjetima kao gore. Dobije se 0,94 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3-difluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilata, u obliku meringe narančaste boje.

Infracrevni spektar (CH₂Cl₂): 3598; 2951; 1733; 1622; 1489; 1475; 1243; 1227; 1031; 856 i 831 cm⁻¹.

Metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(prop-2-inil)piperidin-3-karboksilat se može pripremiti kako je opisano u primjeru 32.

Primjer 59

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3,5-trifluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilna kiselina

Otopina od 1,7 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3,5-trifluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilata u 17 cm³ dioksana pomiješanih s 2,58 cm³ vodenog natrija 5N, mućka se tijekom 15 sati na temperaturi od oko 60 °C. Nakon hlađenja na temperaturi od oko 20°C, reakciona smjesa se koncentrira pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobiveni talog se pročisti kromatografijom pod tlakom dušika od 50 kPa, na koloni silikagela (granulometrije 20-45 μ; promjera 3 cm; 50 g), eluira se smjesom diklorometan-metanol (90/10 u volumenima) a najprije se pokupe frakcije od 200 cm³, zatim frakcije od 23 cm³. Frakcije 3 do 21 se spoje, zatim koncentriraju kao prethodno. Dobije se meringa koja se podvrgne drugom pročišćavanju kromatografijom pod tlakom dušika od 50 kPa, na koloni silikagela (granulometrije 20-45 μ; promjera 3 cm; 70 g) eluira se smjesom diklorometan-metanol (95/5 u volumenima) a najprije se pokupe frakcije od 250 cm³, zatim frakcije od 100 cm³, zatim frakcije od 20 cm³. Frakcije 1 do 17 se spoje kao prethodno. Dobije se meringa koju se povraća diklorometanom, zatim s 20 cm³ smjese 50/50 diizopropila i pentana. Nastali kristalizirani proizvod se filtrira, pere s 2 puta 10 cm³ smjese diizopropiloksid-pentan (50/50 u volumenima), zatim s 2 puta 10 cm³ pentana, suši se na zraku. Dobije se 0,524 g (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3,5-trifluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilne kiseline, u obliku krute tvari kreni boje koja se otapa na oko 97°C.

Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ u ppm) : Promatra se smjesa diastereoizomera u proporcijama 50/50.

od 1,40 do 2,00 (mt : 7H); od 2,35 do 3,00 (mt : 5H); 3,65 i 3,66 (2s : 2H u cijelosti) ; 3,90 i 3,92 (2s : 3H u cijelosti); 5,24 (mt : 1H); 5,54 (mf : 1H); od 7,25 do 7,45 (mt : 3H); od 7,50 do 7,70 (nit : 2H); 7,94 (d, J = 9,5 Hz : 1H); 8,71 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

Metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3,5-trifluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilat

Smjesa od 1,95 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(prop-2-inil)piperidin-3-karboksilata u 20 cm³ trietilamina se mućka tijekom 5 minuta pod inertnom atmosferom na temperaturi od oko 20°C.

Doda se 0,284 g tetrakis trifenilfosfin paladija. 0.094 g bakrenog jodida i 1,56 g 1-bromo-2,3,5-trifluorobenzola. Smjesa se mućka tijekom 2 sata i 30 minuta na temperaturi od oko 80°C. Nakon hlađenja na oko 20°C, reakciona smjesa se pomiješa sa 60 cm³ etil acetata i 60 cm³ vode. Nakon 30 minuta mućkanja, smjesa se dekantira. Nakon odvajanja organske faze, vodeni sloj se ekstrahira s 3 puta 30 cm³ etil acetata. Organski ekstrakti se spoje, peru s 3 puta 30 cm³ vode, suše na natrijevu sulfatu, filtriraju, koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobiveni talog se pročisti kromatografijom pod lakom dušika od 50 kPa, na koloni silikagela (granulometrije 20-45 µ; promjera 4 cm; 80 g), eluira se čistim etil acetatom a najprije se pokupe frakcije od 100 cm³, zatim frakcije od 20 cm³. Frakcije 23 do 27 se spoje, koncentriraju kao gore. Dobije se 1,3 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3,5-trifluorofenil)prop-2-iril]piperidin-3-karboksilata, u obliku meringe.

Infracrveni spektar CCl₄: 2950; 1740; 1624; 1496; 1231; 1133; 861 i 845 cm⁻¹

Metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(prop-2-iril)piperidin-3-karboksilat može se pripremiti ako je opisano u primjeru 32

Primjer 60

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltilio)etil]piperidin-3-octena kiselina

Smjesa od 1,28 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltilio)etil]piperidin-3-acetata u 25 cm³ dioksana, pomiješana s 2 cm³ vodenog natrija 5N, mućka se tijekom 18 sati na temperaturi od 60°C. Nakon isparavanja pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 50°C, talog se povrti s 50 cm³ acetona. Aceton se isparava pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 50°C. Talog se povrti sa 75 cm³ vode i 100 cm³ diklorometana. Organska faza se odvoji. Vodena faza se ekstrahira s 2 puta 100 cm³ diklorometana, zatim se organski ekstrakti spoje, suše na natrijevu sulfatu, filtriraju, isparavaju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobivena kruta tvar se povrti sa 50 cm³ dietil etera a dobivena suspenzija se mućka tijekom 48 sati na temperaturi od oko 20°C. Kruta tvar se filtrira, ispire sa 75 cm³ dietil etera zatim se suši pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 1 g krute tvari koja se pročisti kromatografijom pod tlakom dušika od 100 kPa na koloni silikagela (granulometrije 60-200 µ; promjera 2 cm; visine silicija 15 cm), eluira se smjesom kloroform-metanol-amonijev hidroksid (24/6/1 u volumenima), a frakcije od 20 cm³ se pokupe. Frakcije koje sadrže proizvod se spoje i isparavaju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 0,97 g (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltilio)etil]piperidin-3-octene kiseline u obliku meringe bijele boje koja je smjesa dvaju diastereoizomera.

Spektar R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆ uz dodavanje nekoliko kapi CD₃COOD d₄. δ u ppm). Promatra se smjesa dvaju diastereoizomera u proporcijama 50/50 : od 1,15 do 1,65 (mt : 5H); 1,90 do 2,60 (mt : 7H); 2,61 (mt : 2H); 2,78 (mt : 2H); 2,93 (t široki, J = 7 Hz : 2H); 3,92 i 3,93 (2 s : 3H u cijelosti); 6,36 (mt, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 7,04 (dd, J = 5,5 i 3,5 Hz : 1H); 7,18 (dd, J = 3,5 i 1 Hz : 1H); 7,29 (mt : 1H); 7,44 (mt : 1H); 7,49 (d široki, J = 4,5 Hz : 1H); 7,59 (dd, J = 5,5 i 1 Hz : 1H); 7,98 (d široki, J = 9 Hz : 1H); 8,77 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

Metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltilio)etil]piperidin-3-acetat

Otopini pod mućkanjem od 1,96 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltilio)etil]piperidin-3-acetata u 15 cm³ diklorometana, doda se pod inertnom atmosferom na temperaturi od oko 20°C, 0,62 cm³ dietilaminosumpornog trifluorida tijekom približno 15 minuta. Mućkanje se nastavi tijekom 18 sati. Nakon dodavanja 30 cm³ zakićene vodene otopine natrijevog hidrogenokarbonata, organska faza se dekantira. Vodena faza se ekstrahira s 2 puta 50 cm³ diklorometana, zatim se organski ekstrakti spoje, peru s 2 puta 50 cm³ destilirane vode, suše se na natrijevu sulfatu, filtriraju, isparavaju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 1,95 g ulja žute boje koje se pročisti kromatografijom pod tlakom dušika od 100 kPa, na koloni silikagela (granulometrije 20-45 µ; promjera 3 cm; visine silicija 40 cm), eluira se smjesom etil cikloheksan-acetat (3/2 u volumenima), a frakcije od 80 cm³ se pokupe. Frakcije 32 do 64 se spoje i isparavaju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 1,28 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltilio)etil]piperidin-3-acetata, u obliku bezbojnog ulja.

Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz (CD₃)₂SO d₆, δ u ppm). Promatra se smjesa dvaju diastereoizomera u proporcijama od 60/40 : od 1,10 do 1,60 (mt : 5H); 1,85 do 2,15 (mt : 6H); od 2,20 do 2,80 (mt : 5H); 2,88 (t široki, J = 7 Hz : 2H); 3,53 i 3,55 (2 s : 3H u cijelosti); 3,93 i 3,94 (2 s : 3H u cijelosti); 6,40 (mt, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 7,03 (dd, J = 5,5 i 3,5 Hz : 1H); 7,18 (d široki, J = 3,5 Hz : 1H); 7,30 (d široki, J = 1,5 Hz : 1H); 7,46 (dd, J = 9 i 1,5 Hz : 1H); 7,49 (d široki, J = 4,5 Hz : 1H); 7,60 (dd, J = 5,5 i 1 Hz : 1H); 7,99 (d široki, J = 9 Hz : 1H); 8,79 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

Metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltilio)etil]piperidin-3-acetat je pripremljen kao što je opisano u primjeru 48.

Primjer 61

(3R,4R)-4-[3-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-octena
diastereoizomer A

kiselina,

- 5 0,5 g metil (3R,4R)-4-[3-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-acetata, diastereoizomer A ($\alpha_D^{20} = -48 \pm 3$ u metanolu) u 10 cm³ dioksana pomiješanog s 0,77 cm³ vodenog natrija 5N, mučka se tijekom 18 sati na temperaturi od oko 60°C. Nakon isparavanja pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 50°C, dobije se 0,6 g krute tvari koja se pročisti kromatografijom na temperaturi od oko 50°C, dobije se 0,6 g krute tvari koja se pročisti kromatografijom pod tlakom dušika od 100 k Pa na koloni silikagela (granulometrije 20-45 μ ; promjera 2 cm; visine silicija 30 cm), eluira se smjesom kloroform-metanol-amonijev hidroksid (24/6/1 u volumenima), a frakcije od 20 cm³ se pakupe. Frakcije koje sadrže proizvod se spoje, isparavaju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 0,27 g (3R,4R)-4-[3-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-octene kiseline, diastereoizomer A, u obliku meringe bijele boje. ($\alpha_D^{20} = -66 \pm 1.2$ u metanolu).
- 15 Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, u ppm) : od 1,20 do 1,55 (mt : 5H; : od 1,85 do 2,20 i od 2,35 do 2,60 (2 serije mts : 9H u cijelosti) ; 2,68 (mt : 2H); 2,89 (t široki, J = 7 Hz : 2H); 3,94 (s : 3H); 6,38 (mt, J_{MF} - 48 Hz : 1H); 7,05 (dd, J = 5,5 i 3,5 Hz : 1H); 7,17 (dd, J = 3,5 i 1 Hz : 1H); 7,32 (d, J = 2,5 Hz : 1H); 7,45 (dd, J = 9 i 2,5 Hz : 1H); 7,51 (d, J = 4,5 Hz : 1H); 7,60 (dd, J = 5,5 i 1 Hz : 1H); 7,99 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,78 (d, J = 4,5 Hz : 1H).
- 20 Metil (3R,4R)-4-[3-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-acetat, diastereoizomer A
Metil (3R,4R)-4-[3-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-acetat, diastereoizomer B
- 3,2 g metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-acetat, se kromatografira na koloni 30 cm dužine i 8 cm promjera, kondicionirane s 1200 g silicija Chiralcel DD (granulometrije 20 μ). Elucija se izvodi pomoću smjese heptan-izopropanol (90/10 u volumenima). Protok je 140 cm /minuta. Detekcija se izvodi ultraljubičastim zrakama 265 nm. Nakon više pripremnih ubrizgavanja, pakupe se frakcije koje odgovaraju diastereoizomerima A i B. Frakcije koje sadrže diastereoizomer A se koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 k Pa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 1,6 g metil (3R,4R)-4-[3-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-acetat, diastereoizomer A. U obliku gustog ulja. ($\alpha_D^{20} = -48 \pm 3$ u 0,1 % metanolu). Frakcije koje sadrže diastereoizomer B se koncentriraju u istim uvjetima kao gore. Dobije se 1,17 g metil (3R,4R)-4-[3-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-acetat, diastereoizomer B, u obliku gustog ulja. $\alpha_D^{20} = +82 \pm 3$ u 0,1 % metanolu).
- 35 diastereoizomer A:
Infracrveni spektar (KBr) 2936; 2861; 2805; 2768; 1731; 1623; 1594; 1508; 1475; 1435; 1359; 1229; 1217; 1167. 1108; 1084; 1030; 855; 847 i 830 cm⁻¹
- diastereoizomer B:
40 Infracrveni spektar (KBr) 2932; 2861; 2805; 2768; 1731; 1623; 1594; 1509; 1475; 1435; 1359; 1229; 1217; 1168. 1108; 1083; 1030; 855; 847 i 830 cm⁻¹
- Metil (3R,4R)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-acetat, se priprema kao stoje: prethodno opisano u primjeru 60.

Primjer 62

(3R,4R)-4-[3-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-octena
diastereoizomer B

kiselina,

- 50 Postupajući kao stoje opisano u primjeru 60, ali s 0,5 g metil (3R,4R)-4-[3-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-acetat, diastereoizomer B ($\alpha_D^{20} = +82$) dobije se 0,29 g (3R,4R)-4-[3-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-octene kiseline, diastereoizomer B, u obliku meringe bijele boje ($\alpha_D^{20} = +66.3 \pm 1.1$)
- 55 Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ u ppm) : od 1,20 do 1,60 (mt : 5H); od 1,90 do 2,15 i od 2,30 do 2,60 (2 serije mts : 9H u cijelosti) ; 2,68 (mt : 2H); 2,89 (t široki, J = 7 Hz : 2H); 3,95 (s : 3H); 6,38 (mt, J_{MF} = 48 Hz : 1H); 7,05 (dd, J = 5,5 i 3,5 Hz : 1H); 7,18 (dd, J = 3,5 i 1 Hz : 1H); 7,32 (d, J = 2,5 Hz : 1H); 7,46 (dd, J = 9 i 2,5 Hz : 1H); 7,51 (d, J = 4,5 Hz : 1H); 7,61 (dd, J = 5,5 i 1 Hz : 1H); 7,99 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,78 (d, J = 4,5 Hz : 1H).
- 60 Metil (3R,4R)-4-[3-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-acetat, diastereoizomer B, je pripremljen kao što je opisano u prethodnom primjeru 61.

Primjer 63

(3R,4R)-4-[3-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-fenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilna kiselina, diastereoizomer A i

(3R,4R)-4-[3-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-fenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilna kiselina, diastereoizomer B

1,50 g (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-fenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilne kiseline, otopljene u 200 cm³ dikloro-metana se kromatografira na koloni od 30 cm dužine i 6 cm promjera, kondicionirane sa 700 g silicija Kromasil® (granulometrije 10 µ). Elucija se izvodi smjesom diklorometan- acetonitril-metanol u proporcijama 90/5/5 u volumenima. Protok je 130 cm³ po minuti a detekcija se izvodi ultraljubičastim zrakama 265 nm. Ovaj postupak dovodi nakon četiri preparativna ubrizgavanja do Dostizanja dvaju diastereoizomera. Frakcije koje odgovaraju prvome se koncentriraju pod smanjenim tlakom (5 kPa) na temperaturi od oko 40°C, zatim se dobiveni talog suši u komori za sušenje pod smanjenim tlakom (13 Pa) na temperaturi od oko 40°C. Dobije se 1,9 g (3R,4R)-4-[3-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3,5-trifluorofenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilne kiseline, diastereoizomer A. ($\alpha_D^{20} = -50.9^\circ \pm 1.4$, u 0,5 % metanolu). u obliku meringe.

Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ u ppm):

od 1.40 do 2,00 (mt : 7H); od 2,35 do 3,00 (mt : 5H); 3,66 (s : 2H); 3,92 (s : 3H u cijelosti) ; 5,24 (mt : 1H); 5,54 (mf: 1H); od 7.25 do 7,45 (mt : 3H); od 7.50 do 7.70 (mt: 2H); 7,94 (d, J = 9,5 Hz : 1H); 8,71 (d, J = 4.5 Hz : 1H).

Frakcije koje odgovaraju drugom diastereoizomeru :.e obrađuju kao prethodno. Dobije se 2,17 g (3R,4R)-4-[3-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-fenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilne kiseline, diastereoizomer B. ($\alpha_D^{20} = +67.8^\circ \pm 1.2$, u 0,5 % metanolu)) u obliku meringe.

Spektar R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ u ppm):

od 1.40 do 2,00 (mt : 7H); od 2,35 do 3,00 (mt : 2H) ; 3,65 (s : 2H); 3,90 (s : 3H u cijelosti) ; 5,24 (mt : 1H) ; 5,54 (mf: 1H); od 7,25 do 7,45 (mt : 3H); od 7,50 do 7.70 (mt: 2H); 7,94 (d, J = 9.5 Hz : 1H); 8,71 (d, J = 4,5 Hz : 1H).

(3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-fenil)prop-2-inil]piperidin-3-karboksilna kiselina, može se pripremiti kao što je opisano u primjeru 59.

Ovaj izum se također liče farmaceutskih struktura koje sadrže najmanje jedan derivat kinolil propil piperidin prema izumu, u obliku soli, u čistom stanju ili u obliku spoja s jednim ili više razblaživača ili adjuvansa kompatibilni i farmaceutski prihvatljivih.

Strukture prema izumu se mogu primjenjivati oralne-, parenteralno, lokalno, rektalno ili kao aerosoli.

Kao krute strukture za oralnu primjenu mogu se koristiti pastile, pilule, kapsule, prašci ili granule. U tim strukturama, aktivni proizvod prema izumu se miješa s jednim ili više inertnih razblaživača ili adjuvansa, kao što su saharoza, laktoza ili škrob. Ove strukture mogu sadržavati tvari koje nisu razblaživači, na primjer maziva kao što su magnezijev stearat ili omotači namijenjeni za kontrolirano oslobađanje.

Kao tekuće strukture za oralnu primjenu, mogu se koristiti farmaceutski prihvatljive otopine, suspenzije, emulzije, sirupi i eliksiri koji sadrže inertne razblaživače kao što su voda ili parafinsko ulje. Ove strukture mogu također obuhvaćati tvari koje nisu razblaživači, na primjer kvasila, zaslađivači ili arome.

Strukture za parenteralnu primjenu, mogu biti sterilne otopine ili emulzije. Kao otapalo ili nosač, može se upotrijebiti voda, propilenglikol, polietilenglikol, biljna ulja, naročito maslinovo ulje, organski esteri za ubrizgavanje, na primjer etil oleat. Ove strukture mogu također sadržavati adjuvanse, posebno kvasila, izotonirajuće tvari, emulzirajuće tvari, raspršivače i stabilizatore.

Sterilizacija se može izvoditi na više načina, na primjer pomoću bakteriološkog filtra, zračenjem ili zagrijavanjem. One se također mogu pripremiti u obliku krutih sterilnih struktura koje se mogu otopiti u momentu primjene u sterilnoj vodi ili svakom drugom sterilnom mediju za ubrizgavanje.

Strukture za lokalnu primjenu mogu biti na primjer kieme, pomade, losioni ili aerosoli.

Strukture za rektalnu primjenu su supozitoriji ili rektalne kapsule, koje sadrže osim aktivne tvari, ekscipijense kao što su kakao maslac, polusintetski gliceridi ili poluetilenglikoli. Strukture mogu također biti aerosoli. Za primjenu u obliku tekućih aerosola, strukture mogu biti stabilne sterilne otopine ili krute strukture otopljene u momentu primjene, a sterilnoj apirogenoj vodi, u serumu ili svakom drugom farmaceutski prihvatljivom nosaču. Za primjenu u obliku suhih

aerosola namijenjenih za neposredno inhaliranje, aktivna tvar se fino podijeli i spoji s jednim kratim, vodotopivim razblaživačem ili nosačem granulometrije 30 do 80 μm ; na primjer dekstran, manitol ili laktoza.

U humanoj terapiji, novi derivati kinolil propil piperidina prema izumu naročito su korisni u liječenju infekcija bakterijskog podrijetla. Doze ovise o traženom učinku i trajanju liječenja. Liječnik određuje pozologiju za koju smatra daje primjerena ovisno o liječenju, o dobi, težini, stupnju infekcije i o drugim čimbenicima svojstvenima subjektu koji se tretira. Općenito, doze se kreću između 750 mg i 3 g aktivnog proizvoda u 2 ili 3 uzimanja dnevno oralnim putem ili između 400 mg i 1,2 g intravenozno za odraslu osobu.

Sljedeći primjer ilustrira strukturu prema izumu.

PRIMJER 1

Priprema se prema uobičajenoj tehnici tekuća struktura namijenjena za parenleralnu primjenu, koja sadrži:

- (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-karboksilna kiselina 125 mg
- glukoza qsp 2.5 %
- natrijev hidroksid qsp pH = 4-4,5
- voda ppi qsp20ml

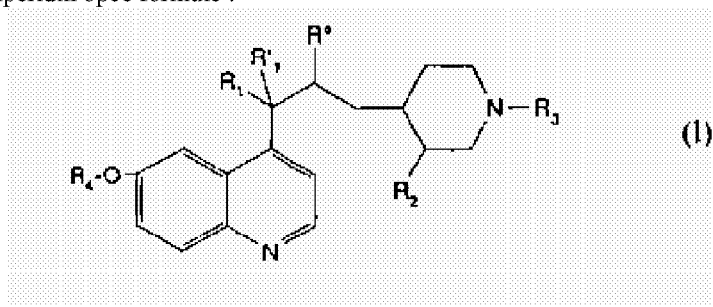
PRIMJER 2

Priprema se prema uobičajenoj tehnici tekuća struktura namijenjena za parenteralnu primjenu, koja sadrži:

- (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-octena kiselina 125 mg
- glukoza qsp 2,5 %
- natrijev hidroksid qsp pH = 4-4,5
- voda ppi qsp20ml

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Derivat kinolil propil piperidin opće formule :



u kojoj:

R_1 je atom vodika ili halogen, ili radikal hidroksi,

R'_1 je atom vodika, ili predstavlja halogen kad je R_1 također atom halogena, a

R° je atom vodika, ili pak

R_1 i R° čine zajedno vezu a R'_1 je atom vodika, i ili

R_2 predstavlja radikal karboksi, karboksimetil ili karboksi-2 etil,

R_3 predstavlja radikal alkil (1 do 6 atoma ugljika) supstituiran s 1 do 3 supstituenta izabrana između hidroksija, halogena, oksa, karboksija, alkiloksikarbonila, alkiloksija, alkiltija ili između radikala fenil, feniltio ili fenilalkiltio koji sami mogu nositi 1 do 4 supstituenta [izabrana između halogena, hidroksija, alkila, alkiloksija, trifluorometila, trifluorometoksia, karboksia, alkiloksikarbonila, cijana, acetamida (1 do 4C) ili amina] ili između radikala cikloalkil ili cikloalkiltio čiji ciklički dio sadrži 3 do 7 karika, ili između radikala heterociklil ili aromatski heterocikliltio od 5

do 6 karika koji sadrži 1 do 4 heteroatoma izabrana između dušika, kisika ili sumpora i eventualno oni sami supstituirani [s halogenom, hidroksijem, alkilom, alkiloksijem, trifluorometilom, trifluorometoksijem, oksom, karboksijem, alkiloksikarbonilom, cijanom ili aminom] ili R_3 predstavlja radikal propargil supstituiran radikalom fenil koji sam može nositi 1 do 4 supstituenta [izabrana između halogena, hidroksija, alkila, alkiloksija, trifluorometila, trifluorometoksija, karboksija, alkiloksikarbonila, cijana ili amina], ili supstituiran radikalom cikloalkil koji sadrži 3 do 7 karika ili supstituiran aromatskim radikalom heterociklil od 5 do 6 karika koji obuhvaća 1 do 4 heteroatoma izabrana između dušika, kisika ili sumpora a on sam eventualno supstituiran [halogenom,

hidroksijem, alkilom, alkiloksijem, trifluorometilom, trifluorometoksijem, oksom, karboksijem, alkiloksikarbonilom, cijanom ili aminom], ili R_3 predstavlja cinamil ili 4-fenilbuten-3-il, a R_4 predstavlja radikal alkenil-CH₂- ili alkinil-CH₂- čiji dijelovi alkenil ili alkinil sadrže 2 do 6 atoma ugljika, ili

R_2 predstavlja radikal karboksi, karboksimetil ili karboksi-2 etil, a

R_3 predstavlja radikal alkil (1 do 6 atoma ugljika) supstituiran s 1 do 3 supstituenta izabrana između halogena, oksa karboksija, alkiloksikarbonila, alkiltia ili između radikala feniltio ili fenilalkiltio koji sami mogu nositi 1 do 4 supstituenta [izabrana između halogena, hidroksija, alkila, alkiloksija, trifluorometila, trifluorometoksija, karboksija, alklioksikarbonila, cijana, acetamida (1 do 4C) ili amina] ili između radikala cikloalkiltio čiji ciklični dio sadrži 3 do 7 karika, ili između aromatskog radikala heterocikliltio od 5 do 6 karika koji sadrži 1 do 4 heteroatoma izabrana između dušika, kisika ili sumpora i eventualno oni sami supstituirani [halogenom, hidroksijem, alkilom alkiloksijem, trifluorometilom, trifluorometoksijem, oksom, karboksijem alkiloksikarbonilom, cijanom ili aminom], ili R_3 predstavlja radikal propargil supstituiran radikalom fenil koji sam može nositi 1-4 supstituenta [izabrana između halogena, hidroksija, alkila, alkiloksija, trifluorometila, trifluorometoksija, karboksija, alklioksikarbonila, cijana ili amina], ili supstituiran radikalom cikloalkil koji sadrži 3 do 7 karika ili supstituiran aromatskim radikalom heterociklil od 5 do 6 karika koji obuhvaća i do 4 heteroatoma izabrana između dušika, kisika ili sumpora a on sam eventualno supstituiran [s halogenom, hidroksijem, alkilom, alkiloksijem, trifluorometilom, trifluorometoksijem, oksom, karboksijem, alkiloksikarbonilom, cijanom ili aminom].

a R_4 predstavlja radikal alkil (koji sadrži 1 do 6 atoma ugljika), ili pak

R_2 predstavlja radikal hidroksimetil, alkiloksikarbonil, alkiloksikarbonilmetil ili alkiloksikarbonil-2-etil (čiji dijelovi alkil sadrže 1 do 6C) a

R_3 predstavlja radikal alkil (1 do 6 atoma ugljika) supstituiran radikalom feniltio koji sam može nositi 1 do 4 supstituenta [izabrana između halogena, hidroksija, alkila, alkiloksija, trifluorometila, trifluorometoksija, karboksija, alklioksikarbonila, cijana ili amina], ili radikalom cikloalkiltio čiji ciklički dio sadrži 3 do 7 karika, ili aromatskim radikalom heterocikliltio od 5 do 6 karika koji sadrži . do 4 heteroatoma izabrana između dušika, kisika ili sumpora a eventualno on sam supstituiran [halogenom, hidroksijem, alkilom, alkiloksijem, trifluorometilom, trifluorometoksijem, oksom, karboksijem, alkiloksikarbonilom, cijanom ili aminom] ili R_3 predstavlja radikal propargil supstituiran radikalom fenil koji sam može nositi 1 do 4 supstituenta [izabrana između halogenu, hidroksija, alkila, alkiloksija, trifluorometila, trifluorometoksija, karboksija, alkiloksikarbonila, cijana ili amina], ili supstituiran radikalom cikloalkil koji sadrži 3 do 7 karika ili supstituiran aromatskim radikalom heterociklil od 5 do 6 karika koji obuhvaća 1 do 4 heteroatoma izabrana između dušika, kisika ili sumpora i eventualno on sam supstituiran [halogenom, hidroksijem, alkilom, alkiloksijem, trifluorometilom, trifluorometoksijem, oksom, karboksijem, alkiloksikarbonilom, cijanom ili aminom],

a R_4 predstavlja radikal alkil (koji sadrži 1 do 6 atoma ugljika), alkenil-CH₂- ili alkinil-CH₂- čiji alkenil ili alkinil dijelovi sadrže 2 do 6 atoma ugljika,

s tim da se razumijeva da su radikali i porcije alkil u ravnom ili razgranatom nizu i sadrže, osim posebne napomene, 1 do 4 atoma ugljike,

u njegovim diastereoizomerskim oblicima ili njihovim smjesama, kao i njegove soli.

2. Derivat kinolil propil piperidin prema zahtjevu 1. karakteriziran time što

R_1 je atom vodika ili halogen, ili radikal hidroksi,

R'_1 je atom vodika, a

R° je atom vodika, ili pak

R_1 i R° čine zajedno vezu a R'_1 je atom vodika,

R_2 predstavlja radikal karboksi ili karboksimetil, a

R_3 predstavlja radikal alkil (1 do 6 atoma ugljika) supstituiran s 1 do 3 supstituenta izabrana između halogena, oksa, alkiltia ili između radikala feniltio koji sami mogu nositi 1 do 4 atoma halogena ili između radikala cikloalkiltio čiji ciklički dio sadrži 3 do 7 karika, ili između aromatskog radikala heterocikliltio od 5 do 6 karika koji obuhvaća 1 do 4 heteroatoma izabranih između dušika, kisika i sumpora i eventualno oni sami supstituirani halogenom, ili R_3 predstavlja radikal propargil supstituiran radikalom fenil koji sam može nositi i do 3 supstituenta halogen, ili propargil supstituiran radikalom aromatski heterociklil od 5 do 6 karika koji obuhvaća 1 do 4 heteroatoma izabrana između dušika, kisika ili sumpora, ili pak

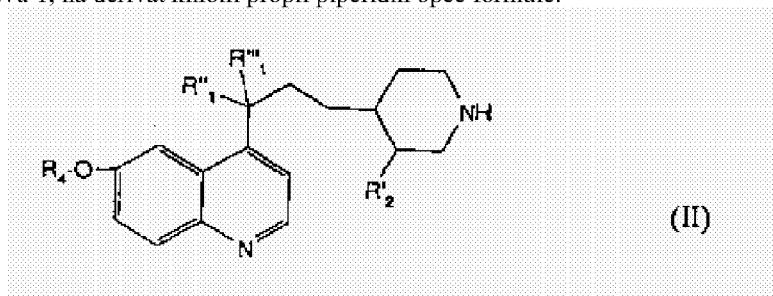
R_2 predstavlja radikal hidroksimetil, alkiloksikarbonil ili alkiloksikarbonilmetil (čije porcije alkil sadrže 1 do 6 atoma ugljika) a

R_3 predstavlja radikal alkil (1 do 6 atoma ugljika) supstituiran radikalom aromatski heterocikliltio od 5 do 6 karika koji obuhvaća 1 do 4 heteroatoma izabrana između dušika, kisika ili sumpora ili R_3 predstavlja radikal propargil supstituiran radikalom aromatski heterociklil od 5 do 6 karika koji obuhvaća 1 do 4 heteroatoma izabrana između dušika, kisika ili sumpora, a

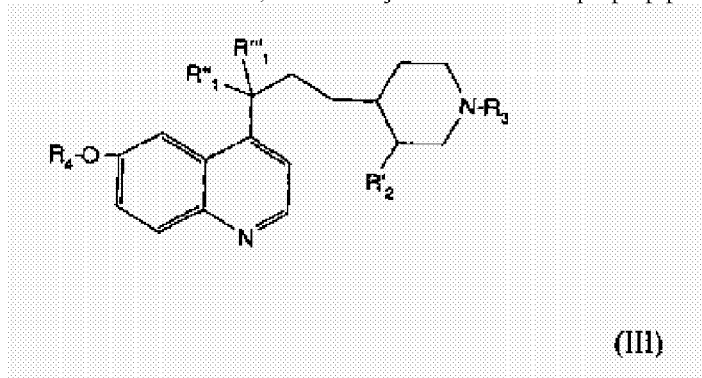
R_4 predstavlja radikal alkil (koji sadrži 1 do 6 atoma ugljika),

s tim da su radikali i porcije alkil u ravnom ili razgranatom nizu, u njegovim diastereoizomerskim oblicima ili njihovim smjesama, kao i njegove soli

3. Derivat kinolil propil piperidin prema zahtjevima 1 ili 2, karakteriziran time što se radi o (3R,4R)-4-[3-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-octennoj kiselini, u njezinim diastereoizomerskim oblicima ili njihovim smjesama, kao i njezinim solima.
4. Derivat kinolil propil piperidin prema jednom od zahtjeva 1 ili 2, karakteriziran time što se radi o (3R,4R)-4-[3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-octennoj kiselini, kao i njezinim solima.
5. Derivat kinolil propil piperidin prema jednom od zahtjeva 1 ili 2, karakteriziran time što se radi o (3R,4R)-4-[3-fluoro-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[2-(2-tieniltio)etil]piperidin-3-octennoj kiselini, u njezinim diastereoizomerskim oblicima ili njihovim smjesama, kao i njezinim solima.
6. Derivat kinolil propil piperidin prema jednom od zahtjeva 1 ili 2, karakteriziran time što se radi o (3R,4R)-1-[2-(3-fluorofeniltio)etil]-4-[3-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]piperidin-3-octennoj kiselini u njezinim diastereoizomerskim oblicima ili njihovim smjesama, kao i njezinim solima.
7. Derivat kinolil propil piperidin prema jednom od zahtjeva 1 ili 2, karakteriziran time što se radi o (3R,4R)-4-[3-hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-[3-(2,3,5-trifluorofenil)prop-2-iril]piperidin-3-karboksilnoj kiselini, u njezinim diastereoizomerskim oblicima, ili njihovim smjesama, kao i njezinim solima.
8. Postupak pripreme derivata kinolil propil piperidin prema zahtjevu 1, karakteriziran time što se kondenzira lanac R_1 definiran u zahtjevu 1, na derivat kinolil propil piperidin opće formule:



u kojoj R_4 je definiran kao u zahtjevu 1, R''_1 i R'''_1 predstavljaju atome vodika ili čine zajedno radikal okso a RS predstavlja radikal karboksi, karboksimetil ili karboksi-2- etil zaštićene, ili radikal alkiloksikarbonil, alkiloksikarbonilmetil ili alkiloksikarbonil-2-etil, za dobivanje derivata kinolil propil piperidin opće formule:



za koji R''_1 i R'''_1 R'_2 i R_4 su definirani kao gore a R_1 je definiran kao u zahtjevu 1, zatim se eliminira prema potrebi zaštitni radikal kiseline,

ili se pak, prema potrebi reducira radikal okso kojeg predstavljaju R''_1 i R'''_1 u alkoholu za koji R_1 predstavlja hidroksi zatim se eventualno izvodi halogeniranje ako se želi dobiti derivat kinolil propil piperidin za koji R_1 je atom halogena, i eventualno se izvodi dehidrohalogeniranje odgovarajućeg halogeniranog derivata, da bi se dobio kinolil propil piperidin za koji R_1 i R^o čine zajedno vezu, ili pak se izvodi dihalogeniranje proizvoda opće formule (III) za koji R''_1 i R'''_1 čine zajedno radikal okso, da bi se dobio derivat kinolil propil piperidin za koji R_1 i R'_1 su atomi halogena,

i/ili prema potrebi reducira se zaštićena kiselina u obliku radikala R'_2 u poziciji -3 piperidina, u radikal hidroksimetil i eventualno transformira u radikal karboksimetil ili karboksi-2 etil prema uobičajenim metodama, zatim se eventualno ukloni zaštitni radikal kiseline i/ili se odvoje, prema potrebi, diastereoizomeri i eventualno se dobiveni proizvod transformira u sol.

9. Postupak prema zahtjevu 2, karakteriziran time što se kondenzacija lanca R_3 na piperidin izvodi djelovanjem derivata opće formule:



u kojoj R_3 je definiran kao prethodno a X predstavlja atom halogena, radikal metilsulfonyl, radikal trifluorometilsulfonyl ili p-toluensulfonyl.

10. Postupak prema jednom od zahtjeva 2 ili 3, karakteriziran time što kad R_3 predstavlja propargil supstituiran fenilom, cikloalkilom ili heterociklilom, reakcija se izvodi prvenstveno kondenzacijom jednog propargil halogenida, zatim supstitucijom lanca radikalom fenil, cikloalkil ili heterociklil.
11. Farmaceutska struktura karakterizirana time što sadrži najmanje jedan derivat prema zahtjevu 1, u čistom stanju ili u spoju s jednim ili više razblaživača ili adjuvansa kompatibilnih i farmaceutski prihvatljivih.

SAŽETAK

- 10 Derivati kinolil propil piperidina opće formule (I) u kojoj R_1 je H ili halogen, ili OH, R'_1 je H, ili može predstavljati halogen kad je R_1 također halogen, a R° je H, ili pak R_1 i R° čine vezu a R'_1 je H, R_2 je radikal karboksi, karboksimetil ili karboksi-2 etil, a R_3 je alkil (1 do 6C) supstituiran s 1 do 3 supstituenta izabrana između OH, halogena, =O, COOH, alkiloksikarbonila, alkiloksija, alkiltia ili između radikala fenil, feniltio ili fenilalkiltio koji sami mogu nositi 1 do 4 supstituenta [izabrana između halogena, OH, alkila, alkiloksija, trifluorometila, trifluorometoksija, COOH, alkiloksikarbonila, CN, acetamida ili NH_2] ili između cikloalkila ili cikloalkiltia (3 do 7 karika) ili između heterociklila ili aromatičnog heterocikliltia (5 do 6 karika) koji sadrži 1 do 4 heteroatoma izabrana između N, O ili S i eventualno oni sami supstituirani [halogenom, OH, alkilom, alkiloksijem, CF_3 , OCF_3 , =O, COOH, alkiloksikarbonilom, CN ili NH_2] ili R_3 je propargil supstituiran fenilom koji sam može nositi 1 do 3 supstituenta [izabrana između halogena, OH, alkila, alkiloksija, CH_3 , OCF_3 , COOH alkiloksikarbonila, CN ili NH_2], ili supstituiran radikalom cikloalkil koji sadrži 3 do 7 karika ili supstituiran aromatskim heterociklilom (5 do 6 karika) koji obuhvaća 1 do 4 heteroatoma izabrana između N, O ili S i eventualno on sam supstituiran [halogenom, OH, alkilom, alkiloksijem CF_3 , OCF_3 , =O, COOH, alkiloksikarbonilom, CN ili NH_2], ili R_3 predstavlja cinamil ili 4-fenilbuten-3-il, ili pak R_2 je $-CH_2OH$, alkiloksikarbonil, alkiloksikarbonilmetil ili alkiloksikarbonil-2-etil a R_3 je alkil (1 do 6 atoma ugljika) supstituiran feniltiom koji sam može nositi 1 do 3 supstituenta izabrana između halogena, OH, alkila, alkiloksija, CF_3 , OCF_3 , COOH, alkiloksikarbonila, CN ili NH_2], cikloalkiltiom (3 do 7 karika) ili aromatskim heterocikliltiom (5 do 6 karika) koji obuhvaća 1 do 4 heteroatoma izabrana između N, S ili O i eventualno on sam supstituiran [halogenom, OH, alkilom, alkiloksijem, CF_3 , OCF_3 , =O, COOH, alkiloksikarbonilom, CN ili NH_2] ili R_3 je propargil supstituiran fenilom koji sam može nositi 1 do 3 supstituenta [izabrana između halogena, OH alkila, alkiloksija, CF_3 , OCF_3 , COOH, alkiloksikarbonila, CN ili NH_2], ili supstituiran cikloalkilom koji sadrži 3 do 7 karika ili supstituiran aromatskim heterociklilom 5 do 6 karika koji obuhvaća 1 do 4 heteroatoma izabrana između N, O ili S i eventualno on sam supstituiran [halogenom, OH, alkilom, alkiloksijem, CF_3 , OCF_3 , =O, COOH, alkiloksikarbonilom, CN ili NH_2], i R_4 je alkil (1 do 6C), alkenil- CH_2 - ili alkinil- CH_2 - (3 do 7C), u njegovim diastereoizomerskim oblicima ili njihovim smjesama, kao i njegovim solima. Ovi novi derivati su posebno zanimljivi antimikrobni agensi.

