

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **27.09.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **01.10.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/99119539**

(33) Země priority: **EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.11.2001**
(Věstník č. 11/2001)

(21) Číslo dokumentu:

2000 -3575

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. C1. ⁷:

C 07 D 215/46

C 07 D 405/04

C 07 D 401/04

A 61 K 31/47

A 61 P 25/28

(71) Přihlašovatel:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Basle, CH;

(72) Původce:

Alanine Alexander, Riedisheim, FR;

Burner Serge, Durmenach-Ferrette, FR;

Buettelmann Bernd, Schopfheim, DE;

Heitz Neidhart Marie-Paule, Hagenthal le Bas, FR;

Jaeschke Georg, Basle, CH;

Pinard Emmanuel, Linsdorf, FR;

Wyler René, Zuerich, CH;

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

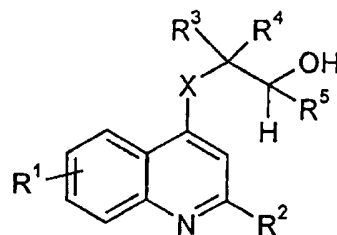
(54) Název přihlášky vynálezu:

Chinolin-4-yl deriváty

(57) Anotace:

Předkládané řešení se týká sloučenin obecného vzorce I, kde R^1 je vodík, nižší alkyl, nižší alkoxy, hydroxy, amino, nitro, kyano, nižší alkylamino, di-nižší alkylamino nebo halogen; R^2 je fenyl, případně substituovaný nižším alkylem, nižším alkoxy, halogenem, trifluormethylem, amino, nižším alkylamino nebo di-nižší alkylamino, 2,3-dihydrobenzenofuran-5-yl, chroman-6-yl, naftalen-2-yl, indan-5-yl, nižší alkenylfenyl, 5,6,7,8-tetrahydronaftalenyl, 2,3-dihydroisindol-2-yl, 1,2,3,4-tetrahydronaftalenyl, benzofuran-2-yl, benzo[b]thiofen-2-yl, nižší alkylfenyl, 3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl nebo thiofen-3-yl; R^3 a R^4 jsou nezávisle navzájem vodík nebo nižší alkyl; R^5 je vodík, nižší alkyl, $-CH_2OH$ nebo $-CH_2NR^6R^7$; R^6 a R^7 jsou nezávisle navzájem vodík, nižší alkyl, $-(CH_2)_n$ -fenyl, cykloalkyl, $-(CH_2)_m$ -morfolinyl nebo tvoří společně s N-atomem nasycený kruh se 4 až 6 atomy uhlíku; n je 0 až 3; m je 2 nebo 3; X je $-NR^8$ nebo $-O-$; nebo X a R^5 jsou společně $>N(CH_2)_2-$; nebo X a R^3 jsou společně $>N(CH_2)_3-$; a R^8 je vodík nebo nižší alkyl; a jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s výjimkou následujících sloučenin (6-chlor-2-fenyl-4-chinolinyl)-(+)-2-aminobutanol; (6-methyl-2-fenyl-4-chinolinyl)-(+)-2-aminobutanol; (6-methoxy-2-fenyl-4-chinolinyl)-(+)-2-

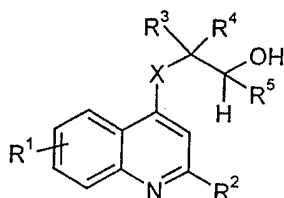
aminobutanol; (8-methoxy-2-fenyl-4-chinolinyl)-(+)-2-aminobutanol, které se mohou použít pro léčbu nemocí, které se vztahují k NMDA receptorovým subtypově selektivním blokátorům.



Chinolin-4-yl deriváty

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká sloučenin obecného vzorce



kde

- R^1 je vodík, nižší alkyl, nižší alkoxy, hydroxy, amino, nitro, kyano, nižší alkylamino, di-nižší alkylamino nebo halogen;
- R^2 je fenyl, případně substituovaný nižším alkylem, nižším alkoxy, halogenem, trifluormethylem, amino, nižším alkylamino nebo di-nižší alkylamino, 2,3-dihydrobenzofuran-5-yl, chroman-6-yl, naftalen-2-yl, indan-5-yl, nižší alkenylfenyl, 5,6,7,8-tetrahydronaftalenyl, 2,3-dihydroisoindol-2-yl, 1,2,3,4-tetrahydronaftalenyl, benzofuran-2-yl, benzo[b]thiofen-2-yl, nižší alkylfenyl, 3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl nebo thiofen-3-yl;
- R^3 a R^4 jsou nezávisle navzájem vodík nebo nižší alkyl;
- R^5 je vodík, nižší alkyl, $-CH_2OH$ nebo $-CH_2NR^6R^7$;
- R^6 a R^7 jsou nezávisle navzájem vodík, nižší alkyl, $-(CH_2)_n$ -fenyl, cykloalkyl, $-(CH_2)_m$ -morfolinyl nebo tvoří společně s N-atomem nasycený kruh se 4 až 6 atomy uhlíku;
- n je 0 až 3;
- m je 2 nebo 3;
- X je $-NR^8-$ nebo $-O-$; nebo
- X a R^5 jsou společně $>N(CH_2)_2-$; nebo
- X a R^3 jsou společně $>N(CH_2)_3-$; a
- R^8 je vodík nebo nižší alkyl;

a jejich farmaceuticky přijatelných kyselých adičních solí.

Neomezující sloučeniny obecného vzorce I, specifickými sloučeninami jsou sloučeniny popsané v Indian Journal of Chemistry, díl 35B, 1996, 871-873 a mající antibakteriální účinnost.

(6-Chlor-2-fenyl-4-chinolinyl) - (+) - 2-aminobutanol;

(6-methyl-2-fenyl-4-chinolinyl) - (+) - 2-aminobutanol;

(6-methoxy-2-fenyl-4-chinolinyl) - (+) - 2-aminobutanol; a

(8-methoxy-2-fenyl-4-chinolinyl) - (+) - 2-aminobutanol;

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli se vyznačují cennými terapeutickými vlastnostmi. Sloučeniny podle vynálezu jsou N-methyl-D-asparátovými (NMDA) receptorovými subtypově selektivními blokátory, které mají klíčovou funkci v modulaci neuronální aktivity a plasticity, pro kterou mají klíčovou úlohu při zprostředkování procesů podléhajících vývoji centrální nervové soustavy (CNS) včetně vytváření a funkce schopnosti učení a paměti.

Za patologických podmínek akutních a chronických forem neurodegenerační superaktivita NMDA receptorů je klíčovou okolností zaměřenou na smrt neuronových buněk. NMDA receptory jsou složeny ze členů dvou subjednotkových rodů, jmenovitě NR-1 (8 různých spojových variant) a NR-2 (A až D) pocházejících z různých genů. Členy dvou subjednotkových rodů vykazují odlišné rozdělení v různých oblastech mozku. Heteromerní kombinace NR-1 členů s odlišnými NR-2 subjednotkami vedou k NMDA receptorům majícím různé farmakologické vlastnosti. Možná terapeutická indikace pro NMDA receptorové specifické blokátory zahrnuje akutní formy neurodegenerace způsobené například mrtvicí nebo mozkovým traumatem a

chronickými formami neurodegenerace, jako jsou například Alzheimerova nemoc, Parkinsonova nemoc, Huntingtonova nemoc nebo ALS (amyotropní laterální skleróza) a neurodegenerace spojená s bakteriálními nebo virovými infekcemi a dále chronická a akutní bolest.

Předmětem vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné kyselé adiční soli, příprava sloučenin obecného vzorce I a jejich soli, léčiva obsahující sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou kyselou adiční sůl, příprava takových léčiv a použití sloučenin obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelných solí při regulaci nebo prevenci nemocí, zejména nemocí a chorob uvedených shora a pro přípravu odpovídajících léčiv.

Předkládaný vynález zahrnuje racemické směsi a jejich odpovídající enantiomery.

Pro obecné výrazy používané v popise se používají následující definice, bez ohledu na to, zda se tyto výrazy používají samotné nebo v kombinaci.

Výraz "nižší alkyl" znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, například methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl a podobně.

Výraz "halogen" znamená chlor, jod, fluor nebo brom.

Výraz "nižší alkoxy" znamená skupinu, kde alkylový zbytek má význam uvedený shora.

Výraz "farmaceuticky přijatelné kyselé adiční soli" zahrnuje soli s anorganickými a organickými kyselinami, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina dusičná, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina citronová, kyselina

mravenčí, kyselina fumarová, kyselina maleinová, kyselina octová, kyselina jantarová, kyselina methansulfonová, kyselina p-toluensulfonová a podobně.

Výhodné sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu jsou ty sloučeniny, kde X je -NH- a R⁵ je vodík, -CH₂NH₂, -CH₃ nebo -CH₂OH. Jedná se o následující sloučeniny:

2-[2-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)chinolin-4-ylamino]-ethanol,
(RS)-1-amino-3-(2-p-tolylchinolin-4-ylamino)-propan-2-ol,
(RS)-1-amino-3-[2-(4-methoxyfenyl)chinolin-4-ylamino]-propan-2-ol,
S(+)-1-[2-(4-methoxyfenyl)chinolin-4-ylamino]propanol-2-ol,
2-[2-(4-methoxyfenyl)-7-methylchinolin-4-ylamino]ethanol,
(S)-1-[2-(4-methoxy-3-methylfenyl)chinolin-4-ylamino]-propan-2-ol,
2-(7-methyl-2-p-tolylchinolin-4-ylamino)ethanol,
(S)-1-[2-(3-chlor-4-methylfenyl)chinolin-4-ylamino]propan-2-ol,
(RS)-3-[2-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)chinolin-4-ylamino]propan-1,2-diol,
(RS)-1-amino-3-[2-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)chinolin-4-ylamino]propan-2-ol,
2-[7-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)chinolin-4-ylamino]ethanol,
(RS)-1-amino-3-[7-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)chinolin-4-ylamino]propan-2-ol nebo
(RS)-1-amino-3-(7-methoxy-2-p-tolylchinolin-4-ylamino)propan-2-ol.

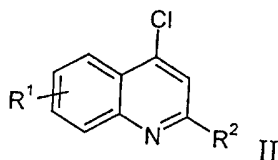
Sloučeniny podle vynálezu, kde X je -O- a R⁵ je -CH₂NHCH₃, -CHNH₂, -CH₂NHCH(CH₃)₂ nebo -CH₂NH-cykloalkyl jsou také výhodné, například následující sloučeniny:

(RS)-1-(7-methoxy-2-fenylchinolin-4-yloxy)-3-methylamino-propan-2-ol,
(RS)-1-amino-3-(2-fenylchinolin-4-yloxy)propan-2-ol,
(RS)-1-isopropylamino-3-(2-fenylchinolin-4-yloxy)propan-2-ol,

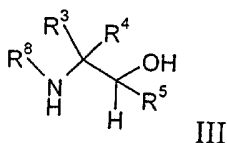
(RS)-1-cyklopentylamino-3-(2-fenylchinolin-4-yloxy)propan-2-ol,
 (RS)-1-isopropylamino-3-(7-methoxy-2-fenylchinolin-4-yloxy)-
 propan-2-ol,
 (RS)-1-methylamino-3-(2-p-tolylchinolin-4-yloxy)propan-2-ol,
 (RS)-1-cyklobutylamino-3-(2-fenylchinolin-4-yloxy)propan-2-ol,
 (RS)-1-[2-(4-methoxyfenyl)chinolin-4-yloxy]-3-methylamino-
 propan-2-ol,
 (RS)-1-methylamino-3-(7-methyl-2-fenylchinolin-4-yloxy)-
 propan-2-ol,
 (RS)-1-(7-methoxy-2-p-tolylchinolin-4-yloxy)-3-methylamino-
 propan-2-ol,
 (RS)-1-[7-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)chinolin-4-yloxy]-3-
 -methylaminopriopropan-2-ol nebo
 (RS)-1-[2-(4-methoxyfenyl)-7-methylchinolin-4-yloxy]-3-
 -methylaminopropan-2-ol.

Shora uvedené sloučeniny obecného vzorce I se mohou
 připravit podle vynálezu

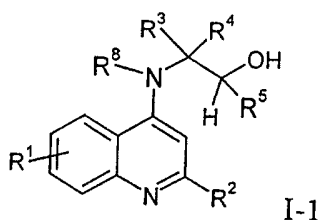
a) reakcí sloučeniny obecného vzorce



s aminem obecného vzorce

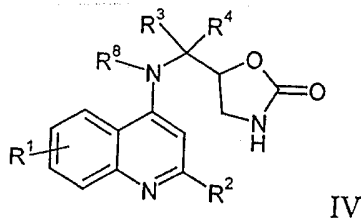


na sloučeninu obecného vzorce

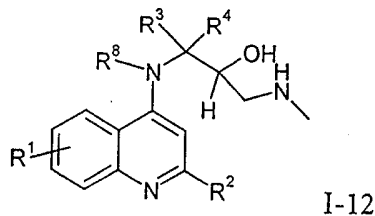


kde R^1 až R^5 a R^8 mají význam uvedený shora, nebo

b) redukcí sloučeniny obecného vzorce

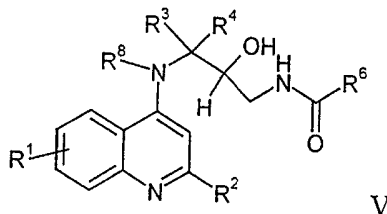


s redukčním činidlem na sloučeninu obecného vzorce



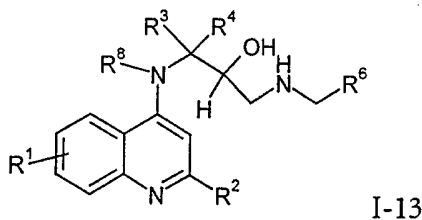
kde R^1 až R^4 a R^8 mají význam uvedený shora, nebo

c) redukcí sloučeniny obecného vzorce



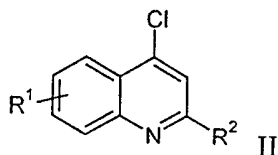
kde R^1 až R^4 a R^8 mají význam uvedený shora a R^6 je nižší alkylfenyl, nižší alkylmorfolino nebo nižší alkyl,

na sloučeninu obecného vzorce

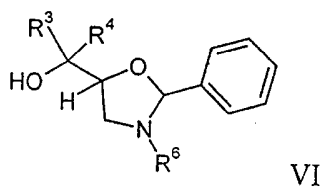


nebo

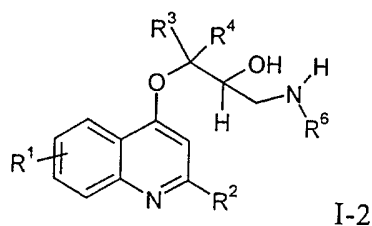
d) reakcí sloučeniny obecného vzorce



se sloučeninou obecného vzorce

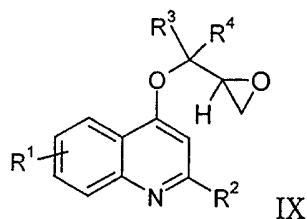


na sloučeninu obecného vzorce

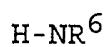


kde R¹ až R⁴ a R⁶ mají význam uvedený shora, nebo

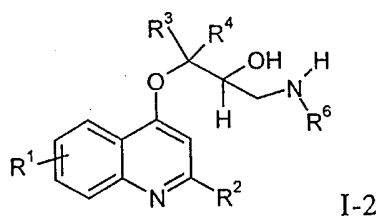
e) reakcí sloučeniny obecného vzorce



se sloučeninou obecného vzorce



na sloučeninu obecného vzorce



kde R^1 až R^4 a R^6 mají význam uvedený shora, nebo

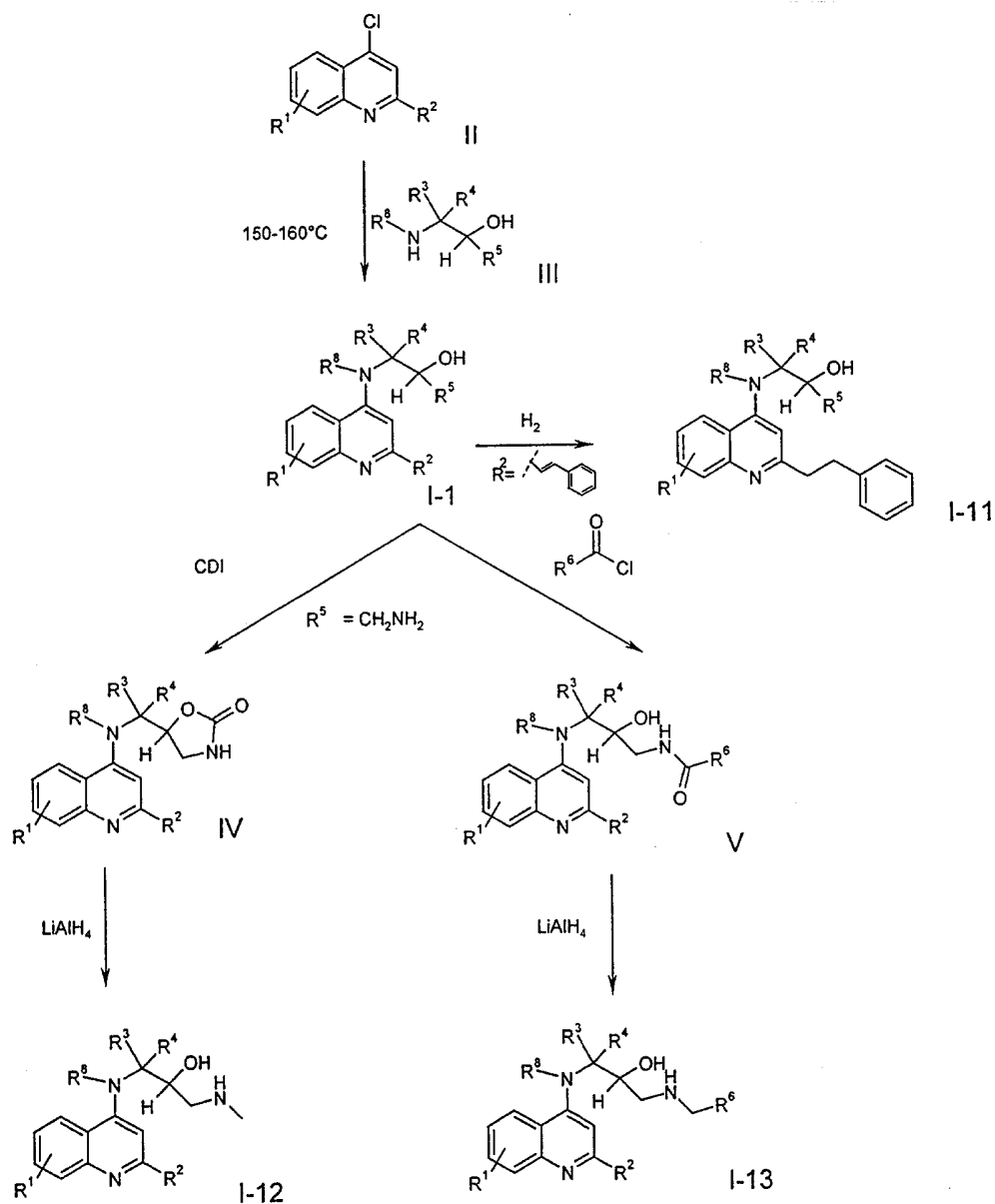
je-li to žádoucí, provede se modifikace jednoho nebo více substituentů v rámci definicí uvedených shora, nebo

je-li to žádoucí, provede se konverze získané sloučeniny obecného vzorce I na farmaceuticky přijatelnou sůl.

Dále je popsána příprava sloučenin obecného vzorce I podrobněji:

1. Příprava sloučenin obecného vzorce I, kde X je $-\text{NR}^8-$:

Schéma 1



Aminoskupina v poloze 4 se zavede za použití známých postupů¹, například reakcí při 150 °C odpovídajícího 4-chlorchinolinu s primárním nebo sekundárním aminem za použití čistého aminu jako rozpouštědla (schéma 1).

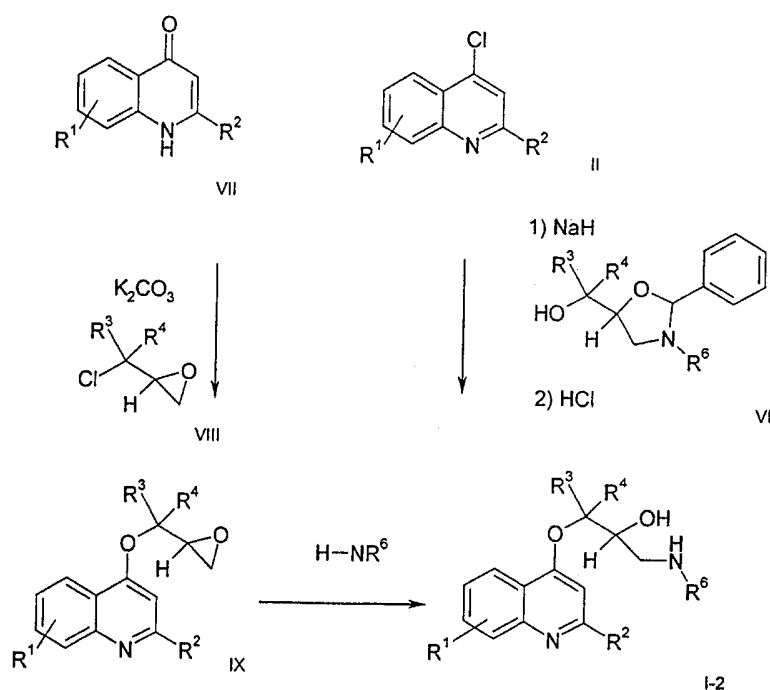
Zavedení methylových nebo vyšších alkylových skupin na

primární skupinu postranního řetězce se provede za použití známých metod redukcí oxazolidin-2-onu nebo amidu (schéma 1). Sloučeniny nesoucí fenethylové substituenty v poloze 2 se připraví hydrogenací odpovídajících styrylových derivátů.

¹Field, G. F.; Zally, W. J. (Hoffmann-La Roche, Inc., USA). US 4560692.

2. Příprava sloučenin obecného vzorce I, kde X je -O-:

Schéma 2



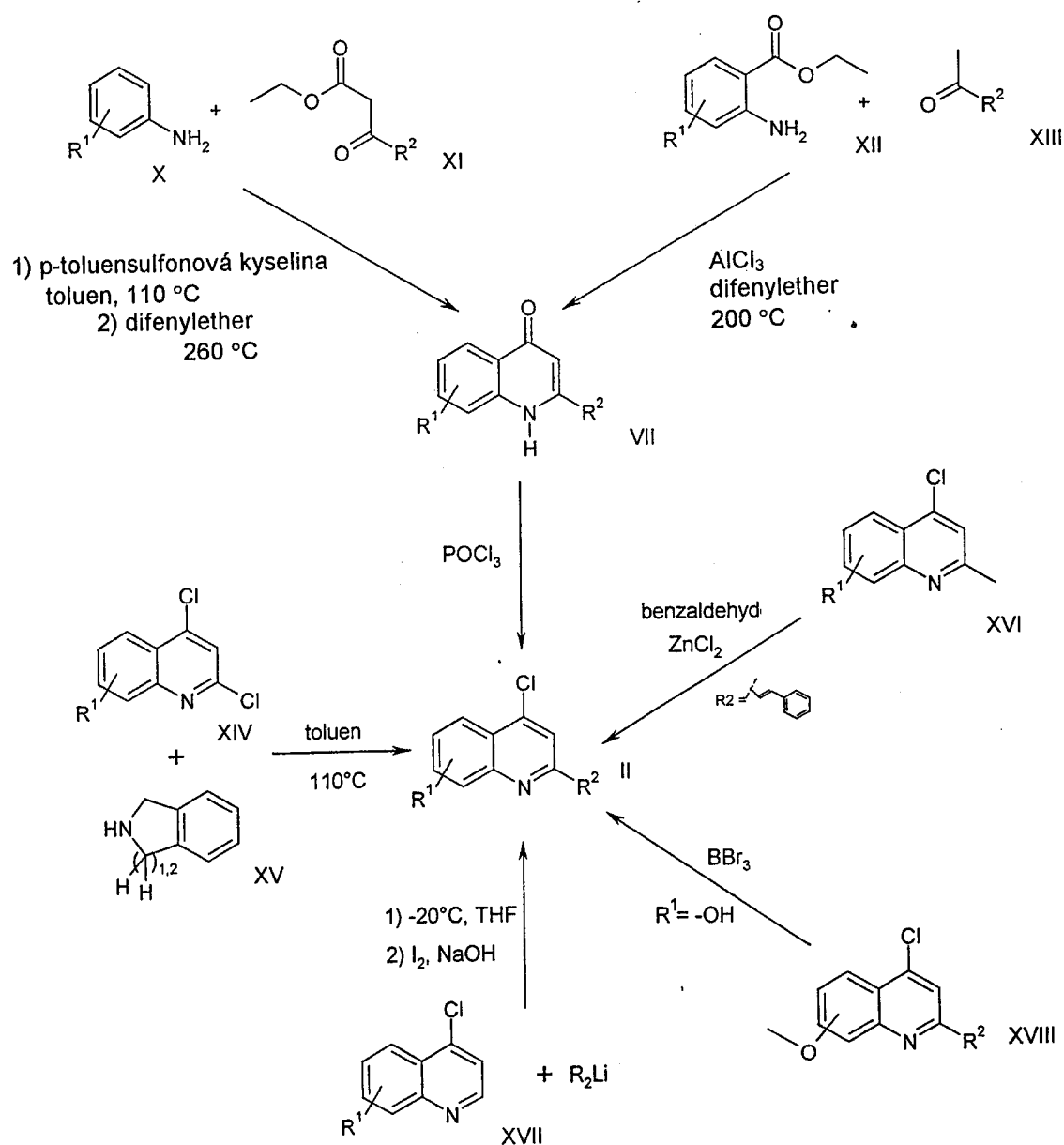
Sloučeniny se připraví za použití známých postupů reakcí aminu s epoxidem nebo reakcí oxazolidinu s 4-chlorchinolinem v přítomnosti hydridu sodného². Epoxidy se připraví za použití známého postupu reakcí chinolin-4-onu s chlorepoxidem³ (schéma 2).

²Baldwin, J. J.; Lumma, W. C., Jr; Lundell, G. F.; Ponticello, G. S.; Raab, A. W.; Engelhardt, E. L.; Hirschmann, R.; Sweet, C. S.; Scriabine, A.; J. Med. Chem. (1979), 22 (11), 1284-1290.

³Asthana, P.; Prasad, M. R.; Shri N.; Indian J. Chem. Sect. B; 26; 1987; 330-334

Příprava meziproduktů obecného vzorce II

Schéma 3



2-Amino-4-chlorchinolin se připraví reakcí 2,4-dichlorchinolinu s dialkylaminem v refluxujícím toluenu. Tato reakce probíhá zcela regioselektivně (schéma 3).

Příprava 2-alkyl; 2-aryl nebo 2-heteroaryl-4-chlorchinolinů (schéma 3):

Použijí se známé postupy:

- adice aryl nebo heteroaryllithia na 4-chlor-2-nesubstituovaný chinolin a následně zpracování s oxidačním činidlem, jako je jod¹

- konverze chinolin-4-onu na odpovídající 4-chlorderivát v přítomnosti chloračního činidla jako je oxychlorid fosforečný¹

Příprava 2-styryl-4-chlorchinolinů (schéma 3):

Podle známého způsobu reaguje 2-methyl-4-chlorchinolin s benzaldehydem².

Příprava hydroxy-4-chlorchinolinů (schéma 3):

Reakcí methoxysubstituovaného 4-chlorchinolinu s BBr_3 .

¹Field, G. F.; Zally, W. J. (Hoffmann-La Roche, Inc., USA).

US 4560692

²I.G. Farbenid.; DE 440008

Příprava chinolin-4-onů (schéma 3):

Použijí se známé postupy

- kondenzace anilinu s β -ketoesterem⁴ nebo
- kondenzace derivátů antranilové kyseliny a acetofenonů⁵

⁴Hauser, C. R.; Reynolds, G. A.; J. Am. Chem. Soc. 1948, 70, 2402; Hauser, C. R.; Murray, J. G.; J. Am. Chem. Soc. 1975, 77, 2851.

⁵Jones G.; *Quinolines*, The Chemistry of Heterocyclic

Compounds, díl 32, Wiley, New York, 1977, 181-191, 195-207

Farmaceuticky přijatelné soli se mohou připravit podle způsobů známých odborníkům. Kyselé adiční soli sloučenin obecného vzorce I jsou zvláště vhodné pro farmaceutické použití.

Ve schématech 1 až 3 jsou popsány postupy přípravy sloučenin obecného vzorce I, vycházejí ze známých sloučenin, z komerčních produktů nebo ze sloučenin, které se mohou připravit konvenčním způsobem.

Příprava sloučenin obecného vzorce I je popsána podrobněji v pracovních příkladech 1 až 103.

Jak bylo uvedeno shora, sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné kyselé adiční soli vykazují cenné farmakologické vlastnosti. Jsou NMDA receptorovými subtypově selektivními blokátory, které mají klíčovou funkci v modulaci neuronální aktivity a plasticity, pro kterou mají klíčovou úlohu při zprostředkování procesů podléhajících vývoji centrální nervové soustavy (CNS) včetně vytváření a funkce schopnosti učení a paměti.

Účinnost sloučenin podle vynálezu se zkoumá následujícím testem.

Způsob 3H-Ro 25-6981 vázání

(Ro 25-6981) je $[R-(R^*, S^*)]$ -a-(4-hydroxyfenyl)-b-methyl-4-(fenylmethyl)-1-piperidinpropanol

Pro test se použije sameček albína krysy Füllinsdorf o hmotnosti 150 až 200 g. Připraví se membrány homogenizací celého mozku bez cerebella a medulla oblongata Polytronem (otáčky 10000/min, zpracování 30 sekund), ve 25 objemech studeného Tris-HCl 50 mM, EDTA 10 mM, hodnota pH pufru 7,1.

Homogenizát se odstřeďuje při 48000 g po dobu 10 minut při teplotě 4 °C. Peleta se resuspenduje za použití Polytronu v témže objemu pufru a homogenizát se inkubuje při teplotě 37 °C po dobu 10 minut. Po odstředění se peleta homogenizuje v témže pufru a mrazí se při teplotě -80 °C po dobu alespoň 16 hodin, nikoliv však déle než 10 dní. Pro zkoušku vázání se homogenizát nechá roztát při teplotě 37 °C, odstředí se a peleta se promyje třikrát shora uvedeným pufrem Tris-HCl 5 mM, hodnota pH pufru 7,4. Konečná peleta se resuspenduje v témže pufru a používá se v konečné koncentraci 200 µg proteinu/ml.

Zkouška 3H-Ro 25-6981 vázání se provádí za použití pufru Tris-HCl 50 mM o hodnotě pH 7,4. Pro vytěsňovací zkoušky se používá 5nM 3H-Ro 25-6981 a nespescifické vázání se měří za použití 10 µM tetrahydroisochinolinu a zpravidla obnáší 10 % vztaženo na celek. Doba inkubace je dvě hodiny při teplotě 4 °C a test se zastaví filtrací na skleněných vláknových filtrech Whatmann GF/B (Unifilter-96, Packard, Zürich, Švýcarsko). Filtry se promyjí pětkrát studeným pufrem. Radioaktivita na filtru se čítá na mikrodestičkovém scintilačním čítači Packard Top-count po přidání 40 ml mikroscentu 40 (Canberra Packard S.A., Zürich, Švýcarsko).

Účinky sloučenin podle vynálezu se měří za použití minimálně osmi koncentrací a měření se alespoň jednou opakuje. Shromážděné normalizované hodnoty se analyzují za použití nelineárního regresního výpočtového programu, který poskytuje hodnoty IC₅₀ s relativními horními a spodními 95% konfidenčními mezemi (RS1, BBN, USA).

Hodnoty IC₅₀ (µM) výhodných sloučenin podle vynálezu jsou v rozsahu 0,01 až 0,015.

V následující tabulce jsou uvedeny některé hodnoty IC₅₀ (µM) pro výhodné sloučeniny:

Sloučenina	IC ₅₀ (μM)
(RS)-1-amino-3-(2-p-tolylchinolin-4-ylamino)propan-2-ol hydrochlorid	0,02
(RS)-1-amino-3-3-[2-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)chinolin-4-ylamino]-propan-2-ol hydrochlorid	0,03
2-[2-(5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)-chinolin-4-ylamino]ethanol hydrochlorid	0,04
(RS)-1-[2-(4-methoxyfenyl)chinolin-4-ylamino]-3-methylaminopropan-2-ol hydrochlorid	0,058
(RS)-3-[2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-chinolin-4-ylamino]propan-1,2-diol hydrochlorid	0,066
2-{[2-(4-methoxyfenyl)chinolin-4-yl]-methylamino}ethanol hydrochlorid	0,13

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli jak jsou zde popsány se mohou zpracovávat na farmaceutické dávkovací formy například pro orální nebo parenterální podávání s běžnými farmaceutickými pomocnými činidly, jako jsou například anorganické nebo organické inertní nosiče jako voda, želatina, laktóza, škrob, stearat hořečnatý, mastek, rostlinné oleje, klovatiny a polyalkylenglykoly. Jakožto příklady farmaceutických prostředků v pevné formě se uvádějí tablety, čípky a kapsle, jako farmaceutické prostředky v tekuté formě roztoky, suspenze nebo emulze. Jakožto pomocná farmaceutická činidla se uvádějí například činidla

konzervační, stabilizační, smáčedla, emulgátory, soli k ovlivnění osmotického tlaku nebo působící jako pufrы. Farmaceutické prostředky také mohou obsahovat jiné terapeuticky účinné látky.

Denní dávka se mění v širokém rozsahu a bude stanovena podle požadavků v každém jednotlivém případě. V případě orálního podání leží v rozsahu 0,1 mg na dávku až 1000 mg na dávku denně sloučeniny obecného vzorce I, ačkoliv se může použít i vyšší dávka.

Následující příklady ilustrují předkládaný vynález podrobněji. tyto příklady mají pouze informativní charakter a v žádném případě neomezují rozsah vynálezu. Všechny teploty jsou uváděny ve stupních Celsia.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

2-[2-(3,4-Dihydro-1H-isochinolin-2-yl)chinolin-4-ylamino]-ethanol hydrochlorid

4-Chlor-2-(3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)chinolin (0,5 g, 1,7 mmol) a ethanolamin (0,61 ml, 10,2 mmol) se smísí a zahřívají se na 150 až 160 °C po dobu 16 hodin. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a přidá se voda (20 ml). Po dekantaci vodou se gumovitý zbytek rozpustí v ethalacetátu, suší se nad Na₂SO₄ a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelu (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1 a poté 4:1) a získá se bílá pěna, která se rozpustí v MeOH (5 ml). Přidá se HCl-Et₂O a získá se 2-[2-(3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-chinolin-4-ylamino]ethanol hydrochlorid (0,16 g, 27 %) jako bílá pevná látka, teplota tání 130 až 140 °C a MS: m/e = 320,3 (M+H⁺).

Podle postupu příkladu 1 se připraví sloučeniny příkladů 2 až 74.

Příklad 2

(RS)-1-Amino-3-(2-p-tolylchinolin-4-ylamino)propan-2-ol
hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 264 až 272 °C
a MS: $m/e = 308,3$ ($M+H^+$), se připraví z 4-chlor-2-p-tolyl-
chinolinu a 1,3-diamino-2-propanolu.

Příklad 3

(RS)-1-Amino-3-[2-(4-methoxyfenyl)chinolin-4-ylamino]-
propan-2-ol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 260 až 264 °C
a MS: $m/e = 324,3$ ($M+H^+$) se připraví z 4-chlor-2-(4-methoxy-
fenyl)chinolinu a 1,3-diamino-2-propanolu.

Příklad 4

S(+)-1-[2-(4-Methoxyfenyl)chinolin-4-ylamino]propan-2-ol
hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 226 až 227
°C, $[\alpha]_D^{20} = +18,1^\circ$ ($c = 0,1$, methanol) a MS: $m/e = 309,2$
($M+H^+$) se připraví z 4-chlor-2-(4-methoxyfenyl)chinolinu a
S(+)-1-amino-2-propanolu.

Příklad 5

2-[2-(4-Methoxyfenyl)-7-methylchinolin-4-ylamino]ethanol
hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 233 až 238 °C
a MS: $m/e = 309,2$ ($M+H^+$) se připraví z 4-chlor-2-(4-methoxy-
fenyl)-7-methylchinolinu a ethanolaminu.

Příklad 6

S-1-[2-(4-Methoxy-3-methylfenyl)chinolin-4-ylamino]propan-2-ol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 266 až 267 °C, $[\alpha]_D^{20} = +12,6^\circ$ ($c = 0,29$, methanol) a MS: $m/e = 322$ (M^+) se připraví z 4-chlor-2-(4-methoxy-3-methylfenyl)chinolinu a S(+)-1-amino-2-propanolu.

Příklad 7

2-(7-Methyl-2-p-tolylchinolin-4-ylamino)ethanol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 260 až 263 °C, MS: $m/e = 293,3$ ($M+H^+$) se připraví z 4-chlor-7-methyl-2-p-tolylchinolinu a ethanolaminu.

Příklad 8

(S)-1-[2-(3-Chlor-4-methylfenyl)chinolin-4-ylamino]-propan-2-ol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 249 až 252 °C, MS: $m/e = 326$ (M^+) se připraví z 4-chlor-2-(3-chlor-4-methylfenyl)chinolinu a S(+)-1-amino-2-propanolu.

Příklad 9

(RS)-3-[2-(3,4-Dihydro-1H-isochinolin-2-yl)chinolin-4-ylamino]propan-1,2-diol

Sloučenina uvedená v názvu, MS: $m/e = 349$ (M^+) se připraví z 4-chlor-2-(3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-chinolinu a (RS)-3-amino-1,2-propandiolu.

Příklad 10

(RS)-1-Amino-3-[2-(3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)chinolin-4-ylamino]propan-2-ol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 265 až 275 °C, MS: $m/e = 348$ (M^+) se připraví z 4-chlor-2-(3,4-dihydro-1H-*isochinolin-2-yl*)chinolinu a 1,3-diamino-2-propanolu.

Příklad 11

2-[7-Methoxy-2-(4-methoxyfenyl)chinolin-4-ylamino]ethanol
hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 244 až 245 °C a MS: $m/e = 325,3$ ($M+H^+$) se připraví z 4-chlor-7-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)chinolinu a ethanolaminu.

Příklad 12

(RS)-1-Amino-3-[7-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)chinolin-4-ylamino]-
propan-2-ol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 190 až 205 °C a MS: $m/e = 353$ (M^+) se připraví z 4-chlor-7-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)chinolinu a 1,3-diamino-2-propanolu.

Příklad 13

(RS)-1-Amino-3-(7-methoxy-2-*p*-tolylchinolin-4-ylamino)-
propan-2-ol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, MS: $m/e = 337$ (M^+) se připraví z 4-chlor-7-methoxy-2-*p*-tolylchinolinu a 1,3-diamino-2-propanolu.

Příklad 14

(S)-1-[2-(4-Methoxyfenyl)-7-methylchinolin-4-ylamino]propan-
-2-ol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 189 až 192 °C, MS: $m/e = 323,3$ ($M+H^+$) se připraví z 4-chlor-2-(4-methoxyfenyl)-7-methylchinolinu a S(+)-1-amino-2-propanolu.

Příklad 15

(E) - (RS) - 3 - (2-Styrylchinolin-4-ylamino)propan-1,2-diol
fumarát

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 220 až 222 °C
a MS: $m/e = 321,2$ ($M+H^+$) se připraví z (E)-4-chlor-2-styryl-
chinolinu a (RS)-3-amino-1,2-propandiolu.

Příklad 16

2 - (7-Methoxy-2-fenylchinolin-4-ylamino)ethanol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 197 °C a MS:
 $m/e = 294$ (M^+) se připraví z 4-chlor-7-methoxy-2-fenylchino-
linu a ethanolaminu.

Příklad 17

2 - [2 - (4-Methoxyfenyl)chinolin-4-ylamino]ethanol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 211 až 213 °C
a MS: $m/e = 294$ (M^+) se připraví z 4-chlor-2-(4-methoxyfenyl)-
chinolinu a ethanolaminu.

Příklad 18

2 - [2 - (5,6,7,8-Tetrahydronaftalen-2-yl)chinolin-4-ylamino] -
ethanol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 250 až 252 °C
a MS: $m/e = 319,4$ ($M+H^+$) se připraví z 4-chlor-2-(5,6,7,8-
-tetrahydronaftalen-2-yl)chinolinu a ethanolaminu.

Příklad 19

(S) - 1 - (7-Methyl-2-p-tolylchinolin-4-ylamino)propan-2-ol
hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 264 až 267 °C
a MS: $m/e = 307,3$ ($M+H^+$) se připraví z 4-chlor-7-methyl-2-p-

-tolylchinolinu a S(+)-1-amino-2-propanolu.

Příklad 20

(RS)-3-[2-(3-Chlor-4-methylfenyl)chinolin-4-ylamino]propan-1,2-diol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 230 až 231 °C a MS: m/e = 343,1 (M+H⁺) se připraví z 4-chlor-2-(3-chlor-4-methylfenyl)chinolinu a (RS)-3-amino-1,2-propandiolu.

Příklad 21

(S)-1-(2-p-Tolylchinolin-4-ylamino)propan-2-ol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 280 až 281 °C, $[\alpha]_D^{20} = +17,0^\circ$ (c = 0,43, methanol) a MS: m/e = 292 (M⁺) se připraví z 4-chlor-2-p-tolylchinolinu a S(+)-1-amino-2-propanolu.

Příklad 22

(RS)-3-[2-(4-Methoxyfenyl)chinolin-4-ylamino]propan-1,2-diol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 216 až 218 °C a MS: m/e = 324 (M⁺) se připraví z 4-chlor-2-(4-methoxyfenyl)-chinolinu a (RS)-3-amino-1,2-propandiolu.

Příklad 23

(RS)-1-Amino-3-[2-(4-chlorfenyl)-7-methoxychinolin-4-ylamino]-propan-2-ol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 269 až 271 °C a MS: m/e = 358,1 (M+H⁺) se připraví z 4-chlor-2-(4-chlorfenyl)-7-methoxychinolinu a 1,3-diamino-2-propanolu.

Příklad 24

2-(7-Methoxy-2-p-tolylchinolin-4-ylamino)ethanol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 254 až 255 °C a MS: $m/e = 309,2$ ($M+H^+$) se připraví z 4-chlor-7-methoxy-2-p-tolylchinolinu a ethanolaminu.

Příklad 25

(S)-1-[2-(3-Chlor-4-methoxyfenyl)chinolin-4-ylamino]propan-2-ol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 249 až 251 °C, MS: $m/e = 342$ (M^+) se připraví z 4-chlor-2-(3-chlor-4-methoxyfenyl)chinolinu a S(+)-1-amino-2-propanolu.

Příklad 26

2-(2-p-Tolylchinolin-4-ylamino)ethanol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 274 až 276 °C a MS: $m/e = 278$ (M^+) se připraví z 4-chlor-2-p-tolylchinolinu a ethanolaminu.

Příklad 27

(RS)-3-[2-(3,4-Dimethylfenyl)chinolin-4-ylamino]propan-1,2-diol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 248 °C a MS: $m/e = 322$ (M^+) se připraví z 4-chlor-2-(3,4-dimethylfenyl)chinolinu a (RS)-3-amino-1,2-propandiolu.

Příklad 28

(RS)-3-(2-p-Tolylchinolin-4-ylamino]propan-1,2-diol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 255 až 257 °C a MS: $m/e = 308$ (M^+) se připraví z 4-chlor-2-p-tolylchinolinu a (RS)-3-amino-1,2-propandiolu.

Příklad 29

(RS)-1-Amino-3-(7-methoxy-2-fenylchinolin-4-ylamino)propan-2-ol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 184 až 186 °C a MS: $m/e = 323$ (M^+) se připraví z 4-chlor-7-methoxy a 1,3-diamino-2-propanolu.

Příklad 30

(RS)-3-[2-(5,6,7,8-Tetrahydroanftalen-2-yl)chinolin-4-ylamino]-propan-1,2-diol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 210 až 230 °C a MS: $m/e = 348$ (M^+) se připraví z 4-chlor-2-(5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)chinolinu a (RS)-3-amino-1,2-propandiolu.

Příklad 31

(S)-1-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)chinolin-4-ylamino]-propan-2-ol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 236 až 242 °C a MS: $m/e = 321,3$ ($M+H^+$) se připraví z 4-chlor-2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)chinolinu a S(+)-1-amino-2-propanolu.

Příklad 32

(RS)-3-[2-(2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)chinolin-4-ylamino]-propan-1,2-diol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 267 až 270 °C a MS: $m/e = 336$ (M^+) se připraví z 4-chlor-2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)chinolinu a (RS)-3-amino-1,2-propandiolu.

Příklad 33

(S)-1-(7-Methoxy-2-fenylchinolin-4-ylamino)propan-2-ol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 139 až 141 °C, $[\alpha]_D^{20} = +19,7^\circ$ ($c = 0,5$, methanol) a MS: $m/e = 308$ (M^+) se připraví z 4-chlor-7-methoxy-2-fenylchinolinu a S(+)-1-amino-2-propanolu.

Příklad 34

(RS)-3-[2-(4-Methoxy-3-methylfenyl)chinolin-4-ylamino]-propan-1,2-diol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 166 až 171 °C a MS: $m/e = 338$ (M^+) se připraví z 4-chlor-2-(4-methoxy-3-3-methylfenyl)chinolinu a (RS)-3-amino-1,2-propandiolu.

Příklad 35

(RS)-3-(7-Methoxy-2-fenylchinolin-4-ylamino)propan-1,2-diol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 218 až 222 °C a MS: $m/e = 325,3$ ($M+H^+$) se připraví z 4-chlor-7-methoxy-2-fenylchinolinu a (RS)-3-amino-1,2-propandiolu.

Příklad 36

(RS)-3-[2-(3,4-Dichlorfenyl)chinolin-4-ylamino]propan-1,2-diol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 234 až 236 °C a MS: $m/e = 362$ (M^+) se připraví z 4-chlor-2-(3,4-dichlorfenyl)chinolinu a (RS)-3-amino-1,2-propandiolu.

Příklad 37

3-[2-(4-Chlorfenyl)-7-methoxychinolin-4-ylamino]ethanol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 271 až 272 °C a MS: $m/e = 328$ (M^+) se připraví z 4-chlor-2-(4-chlorfenyl)-7-methoxychinolinu a ethanolaminu.

Příklad 38

(RS)-3-[2-(3-Chlor-4-methoxyfenyl)chinolin-4-ylamino]propan-1,2-diol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 205 až 210 °C a MS: $m/e = 358$ (M^+) se připraví z 4-chlor-2-(3-chlor-4-methoxyfenyl)chinolinu a (RS)-3-amino-1,2-propandiolu.

Příklad 39

2-[2-(4-Chlorfenyl)chinolin-4-ylamino]ethanol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 262 až 264 °C a MS: $m/e = 299,2$ ($M+H^+$) se připraví z 4-chlor-2-(4-chlorfenyl)chinolinu a ethanolaminu.

Příklad 40

(RS)-1-Amino-3-[2-(3,4-dichlorfenyl)chinolin-4-ylamino]propan-2-ol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 230 až 240 °C a MS: $m/e = 362,1$ ($M+H^+$) se připraví z 4-chlor-2-(3,4-dichlorfenyl)chinolinu a 1,3-diamino-2-propanolu.

Příklad 41

2-[2-(3,4-Dichlorfenyl)-7-methoxychinolin-4-ylamino]ethanol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 268 až 270 °C a MS: $m/e = 363,0$ ($M+H^+$) se připraví z 4-chlor-2-(3,4-dichlorfenyl)-7-methoxychinolinu a ethanolaminu.

Příklad 42

(RS)-1-Amino-3-[2-(3,4-dichlorfenyl)-7-methoxychinolin-4-ylamino]propan-2-ol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 230 až 233 °C a MS: $m/e = 391$ (M^+) se připraví z 4-chlor-2-(3,4-dichlor-fenyl)-7-methoxychinolinu a 1,3-diamino-2-propanolu.

Příklad 43

(R)-1-[2-(4-Methoxyfenyl)chinolin-4-yl]pyrrolidin-3-ol
hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 266 až 267 °C a MS: $m/e = 321,3$ ($M+H^+$) se připraví z 4-chlor-2-(4-methoxy-fenyl)chinolinu a (R)-3-hydroxypyrrolidinu.

Příklad 44

(RS)-1-Amino-3-[[2-(chlorfenyl)-4-chinolinyl]amino]-2-propanol
hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 283 až 287 °C a MS: $m/e = 328,2$ ($M+H^+$) se připraví z 4-chlor-2-(4-chlor-fenyl)chinolinu a 1,3-diamino-2-propanolu.

Příklad 45

(RS)-3-(2-Chroman-6-ylchinolin-4-ylamino)propan-1,2-diol
hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, MS: $m/e = 351,3$ ($M+H^+$) se připraví z 4-chlor-2-chroman-6-ylchinolinu a (RS)-3-amino-1,2-propandiolu.

Příklad 46

2-{[2-(4-Methoxyfenyl)chinolin-4-yl]methylamino}ethanol
hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 201 až 204 °C a MS: $m/e = 309,2$ ($M+H^+$) se připraví z 4-chlor-2-(4-methoxy-fenyl)chinolinu a 2-(methylamino)ethanolu.

Příklad 47

(RS)-1-Amino-3-(2-naftalen-2-ylchinolin-4-ylamino)propan-2-ol
hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 288 až 291
°C, MS: $m/e = 343$ (M^+) se připraví z 4-chlor-2-naftalen-2-yl-
chinolinu a 1,3-diamino-2-propanolu.

Příklad 48

(RS)-3-(2-Indan-5-ylchinolin-4-ylamino)propan-1,2-diol
hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 157 až 160
°C, MS: $m/e = 334$ (M^+) se připraví z 4-chlor-2-indan-5-yl-
chinolinu a (RS)-3-amino-1,2-propandiolu.

Příklad 49

2-(7-Methyl-2-fenylchinolin-4-ylamino)ethanol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 234 až 236
°C, MS: $m/e = 278$ (M^+) se připraví z 4-chlor-7-methyl-2-
-fenylchinolinu a ethanolaminu.

Příklad 50

(R)-{1-[2-(4-Methoxyfenyl)chinolin-4-yl]pyrrolidin-2-yl}methanol
hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 148 až 160
°C, $[\alpha]_D^{20} = -62,6^\circ$ ($c = 0,51$, methanol) a MS: $m/e = 334$ (M^+)
se připraví z 4-chlor-2-(4-methoxyfenyl)chinolinu a
D-prolinolu.

Příklad 51

2-(8-Methoxy-2-fenylchinolin-4-ylamino)ethanol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 205 až 209

°C, MS: $m/e = 295,3$ ($M+H^+$) se připraví z 4-chlor-8-methoxy-2-fenylchinolinu a ethanolaminu.

Příklad 52

2-[2-(3,4-Dichlorfenyl)chinolin-4-ylamino]ethanol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 255 až 258 °C, MS: $m/e = 333,1$ ($M+H^+$) se připraví z 4-chlor-2-(3,4-dichlorfenyl)fenylchinolinu a ethanolaminu.

Příklad 53

(RS)-1-(Dimethylamino-3-[2-(4-methoxyfenyl)chinolin-4-ylamino]-propan-2-ol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 226 až 228 °C, MS: $m/e = 352,3$ ($M+H^+$) se připraví z 4-chlor-2-(4-methoxyfenyl)chinolinu a (RS)-1-amino-3-dimethylaminopropan-2-olu.

(RS)-1-amino-3-dimethylaminopropanol-2-ol je známá sloučenina a připraví se jak je popsáno v následujícím odkaze: I.G. Farbenid. DE 479354.

Příklad 54

(RS)-3-[2-(1,3-Dihydroisoindol-2-yl)chinolin-4-ylamino]propan-1,2-diol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 295 až 301 °C, MS: $m/e = 336,2$ ($M+H^+$) se připraví z 4-chlor-2-(1,3-dihydroisoindol-2-yl)chinolinu a (RS)-3-amino-1,2-propandiolu.

Příklad 55

(RS)-1-Amino-3-(2-fenylchinolin-4-ylamino)propan-2-ol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 291 až 294 °C, MS: $m/e = 294,3$ ($M+H^+$) se připraví z 4-chlor-2-fenylchinolinu a 1,3-diamino-2-propanolu.

Příklad 56

(RS)-3-[2-(4-Trifluormethylfenyl)chinolin-4-ylamino]propan-1,2-diol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 243 až 247 °C, MS: $m/e = 362$ (M^+) se připraví z 4-chlor-2-(4-trifluormethylfenyl)chinolinu a (RS)-3-amino-1,2-propandiolu.

Příklad 57

(S)-1-(2-Fenylchinolin-4-ylamino)propan-2-ol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 251 až 252 °C, $[\alpha]_D^{20} = +20,3^\circ$ ($c = 0,43$, methanol) a MS: $m/e = 278$ (M^+) se připraví z 4-chlor-2-fenylchinolinu a S(+)-1-amino-2-propanolu.

Příklad 58

(RS)- a (SR)-3-[2-[(RS)-1,2,3,4-Tetrahydronaftalen-2-yl]-chinolin-4-ylamino]propan-1,2-diol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 212 až 218 °C, MS: $m/e = 348$ (M^+) se připraví z (RS)-4-chlor-2-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)chinolinu a (RS)-3-amino-1,2-propandiolu.

Příklad 59

(RS)-3-[2-(4-Chlorfenyl)chinolin-4-ylamino]propan-1,2-diol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 232 až 236 °C, MS: $m/e = 328$ (M^+) se připraví z 4-chlor-2-(4-chlorfenyl)chinolinu a (RS)-3-amino-1,2-propandiolu.

Příklad 60

2-(2-Fenylchinolin-4-ylamino)ethanol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 258 až 260 °C, MS: $m/e = 264$ (M^+) se připraví z 4-chlor-2-fenylchinolinu ethanolaminu.

Příklad 61

(RS)-3-(8-Methoxy-2-fenylchinolin-4-ylamino]propan-1,2-diol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 110 až 116 °C, MS: $m/e = 325,3$ ($M+H^+$) se připraví z 4-chlor-8-methoxy-2-fenylchinolinu a (RS)-3-amino-1,2-propandiolu.

Příklad 62

(RS)-3-(7-Hydroxy-2-fenylchinolin-4-ylamino]propan-1,2-diol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 267 až 268 °C, MS: $m/e = 310$ (M^+) se připraví z 4-chlor-2-fenylchinolin-7-olu a (RS)-3-amino-1,2-propandiolu.

Příklad 63

(RS)-3-(2-Benzofuran-2-ylchinolin-4-ylamino]propan-1,2-diol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 263 až 265 °C, MS: $m/e = 335,2$ ($M+H^+$) se připraví z 2-benzofuran-2-yl-4-chlorchinolinu a (RS)-3-amino-1,2-propandiolu.

Příklad 64

(RS)-3-(2-m-Tolylchinolin-4-ylamino]propan-1,2-diol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 208 až 215

°C, MS: $m/e = 309,2$ ($M+H^+$) se připraví z 4-chlor-2-m-tolyl-chinolinu a (RS)-3-amino-1,2-propandiolu.

Příklad 65

(RS)-1-Amino-3-[[2-(4-chlorfenyl)-4-chinolinyl]amino]-2-propanol

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 283 až 287 °C, MS: $m/e = 328,2$ ($M+H^+$) se připraví z 4-chlor-2-(4-chlor-fenyl)chinolinu a 1,3-diamino-2-propanolu.

Příklad 66

(S)-1-[2-(4-Methoxyfenyl)chinolin-4-yl]pyrrolidin-3-ol
hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 270 až 271 °C, MS: $m/e = 321,3$ ($M+H^+$) se připraví z 4-chlor-2-(4-methoxyfenyl)chinolinu a (S)-3-hydroxypyrrolidinu.

Příklad 67

(RS)-3-[2-(4-Dimethylaminofenyl)chinolin-4-ylamino]propan-1,2-diol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 250 až 260 °C, MS: $m/e = 338,2$ ($M+H^+$) se připraví z [4-(4-chlorchinolin-2-yl)fenyl]dimethylaminu a (RS)-3-amino-1,2-propandiolu.

Příklad 68

(RS)-3-(6-Hydroxy-2-fenylchinolin-4-ylamino)propan-1,2-diol
hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 303 až 304 °C, MS: $m/e = 310$ (M^+) se připraví z 4-chlor-2-fenylchinolin-6-olu a (RS)-3-amino-1,2-propandiolu.

Příklad 69

(RS)-3-(2-Fenylchinolin-4-ylamino)propan-1,2-diol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 225 až 227 °C, MS: $m/e = 295,3$ ($M+H^+$) se připraví z 4-chlor-2-fenylchinolinu a (RS)-3-amino-1,2-propandiolu.

Příklad 70

(RS)-1-(2-Fenylchinolin-4-ylamino)propan-2-ol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 251 až 253 °C, MS: $m/e = 279,2$ ($M+H^+$) se připraví z 4-chlor-2-fenylchinolinu a (RS)-1-amino-2-propanolu.

Příklad 71

R-(+)-1-(2-Fenylchinolin-4-yl)pyrrolidin-3-ol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 291 až 293 °C, $[\alpha]_D^{20} = +54,4^\circ$ ($c = 0,11$, methanol) a MS: $m/e = 291,2$ ($M+H^+$) se připraví z 4-chlor-2-fenylchinolinu a (R)-3-hydroxypyrrolidinu.

Příklad 72

(RS)-3-(2-Benzo[b]thiofen-2-ylchinolin-4-ylamino)propan-1,2-diol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 253 až 255 °C, MS: $m/e = 386$ (M^+) se připraví z 2-benzo[b]thiofen-2-yl-4-chlorchinolinu a (RS)-3-amino-1,2-propandiolu.

Příklad 73

(RS)-3-(7-Chlor-2-fenylchinolin-4-ylamino)propan-1,2-diol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 234 až 236 °C, MS: $m/e = 328$ (M^+) se připraví z 4,7-dichlor-2-fenylchinolinu a (RS)-3-amino-1,2-propandiolu.

Příklad 74

(RS)-1-[2-(4-Methoxyfenyl)chinolin-4-ylamino]-3-piperidin-1-ylpropan-2-ol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 269 až 272 °C, MS: $m/e = 392,3$ ($M+H^+$) se připraví z 4-chlor-2-(4-methoxyfenyl)chinolinu a (RS)-1-amino-3-piperidin-1-ylpropan-2-olu.

(RS)-1-Amino-3-piperidin-1-ylpropan-2-ol je známá sloučenina a připraví se podle následujícího odkazu: I. G. Farbenid.; DE 479354.

Příklad 75

(RS)-3-(2-Fenethylchinolin-4-ylamino)propan-1,2-diol hydrochlorid

(E)-(RS)-3-(2-Styrylchinolin-4-ylamino)-propan-1,2-diol (0,23 g, 0,718 mmol) se rozpustí v MeOH (25 ml) a okyselí se HCl/Et₂O. Reakční směs se zahřívá při zpětném toku 2 hodiny v přítomnosti 10% Pd/C (0,02 g) pod atmosférickým tlakem vodíku. Směs se ochladí na teplotu místnosti, katalyzátor se odfiltruje a filtrát se koncentruje. Přidáním EtOH se získá (RS)-3-(2-fenethylchinolin-4-ylamino)propan-1,2-diol hydrochlorid (0,075 g, 29 %) jako světle žlutá pevná látka, teploty tání 143 až 145 °C, MS: $m/e = 323,3$ ($M+H^+$)

Podle postupu příkladu 75 se připraví sloučenina příkladu 76.

Příklad 76

(RS)-3-(6-Amino-2-fenylchinolin-4-ylamino)propan-1,2-diol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 239 až 241 °C, MS: $m/e = 309$ (M^+) se připraví z (RS)-3-(6-nitro-2-fenyl-

chinolin-4-ylamino)propan-1,2-diolu hydrochloridu.

(RS)-3-(6-Nitro-2-fenylchinolin-4-ylamino)propan-1,2-diol hydrochlorid se připraví podle obecného postupu popsáném v příkladu 1 z 4-chlor-6-nitro-2-fenylchinolinu a (RS)-3-amino-1,2-propandiolu.

Příklad 77

(RS)-1-[2-(4-Methoxyfenyl)chinolin-4-ylamino]-3-methylamino-propan-2-ol hydrochlorid

(RS)-5-{[2-(4-Methoxyfenyl)chinolin-4-ylamino]methyl}-oxazolidin-2-on (0,1 g, 0,286 mmol) v THF (3 ml) se přidá po kapkách k suspenzi LiAlH_4 (0,054 g, 1,43 mmol) v THF při teplotě 0 °C. Reakční směs se zahřívá při zpětném toku 1 hodinu, ochladí se na 0 °C, zpracuje se postupně H_2O (50 μl), 5N NaOH (50 μl), H_2O (150 μl), filtruje a koncentruje. Zbytek se chromatografuje přes silikagel (CH_2Cl_2 -MeOH, 9:1 potom 4:1 +1% vodný NH_3) a získá se olej, který se rozpustí v MeOH. Přidá se $\text{HCl-Et}_2\text{O}$ a získá se (RS)-1-[2-(4-methoxyfenyl)-chinolin-4-ylamino]-3-methylaminopropan-2-ol hydrochlorid (0,085 g, 72 %) jako bílá pěna, MS: $m/e = 337$ (M^+).

Podle obecného postupu příkladu 77 se připraví sloučeniny příkladu 78 až příkladu 82.

Příklad 78

(RS)-1-(7-Methoxy-2-p-tolylchinolin-4-ylamino)-3-methylamino-propan-2-ol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, MS: $m/e = 352,3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) se připraví z (RS)-5-[(7-methoxy-2-p-tolylchinolin-4-ylamino)-methyl]oxazolidin-2-onu.

Příklad 79

(RS)-1-[2-(4-Chlorfenyl)-7-methoxychinolin-4-ylamino]-3-

-methylaminopropan-2-ol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, MS: $m/e = 372,2$ ($M+H^+$) se připraví z (RS)-5-{[2-(4-chlorfenyl)-7-methoxychinolin-4-ylamino]methyl}oxazolidin-2-onu.

Příklad 80

(RS)-1-Methylamino-3-(2-fenylchinolin-4-ylamino)propan-2-ol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 256 až 259 °C, MS: $m/e = 307$ (M^+) se připraví z (RS)-5-[(2-fenylchinolin-4-ylamino)methyl]oxazolidin-2-onu.

Příklad 81

(RS)-1-Fenethylamino-3-(2-fenylchinolin-4-ylamino)propan-2-ol

Sloučenina uvedená v názvu, MS: $m/e = 398$ ($M+H^+$) se připraví z (RS)-N-[2-hydroxy-3-(2-fenylchinolin-4-ylamino)-propyl]-2-fenylacetamidu.

Příklad 82

(RS)-1-(3-Fenylpropylamino)-3-(2-fenylchinolin-4-ylamino)propan-2-ol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, MS: $m/e = 412,3$ ($M+H^+$) se připraví z (RS)-N-[2-hydroxy-3-(2-fenylchinolin-4-ylamino)-propyl]-3-fenylpropionamidu.

Příklad 83

(RS)-1-(7-Methoxy-2-fenylchinolin-4-yloxy)-3-methylamino-propan-2-ol hydrochlorid

(RS)-7-Methoxy-4-oxiranylmethoxy-2-fenylchinolin (0,2 g, 0,65 mmol) v MeOH (4 ml) se zahřívá při zpětném toku 1,2 hodiny v přítomnosti 33% roztoku methylaminu v EtOH (0,4 ml,

3,3 mmol). Reakční směs se koncentruje a zbytek se chromatografuje přes silikagel (CH_2Cl_2 -MeOH, 9:1 potom 4:1 + 1% vodný NH_3) a získá se pěna, která se rozpustí v MeOH. Přidá se HCl-EtO₂ a získá se (RS)-1-(7-methoxy-2-fenylchinolin-4-yloxy)-3-methylaminopropan-2-ol hydrochlorid (0,120 g, 45 % jako bílá pevná látka, teploty tání 175 až 185 °C, MS: m/e = 338 (M^+)).

Podle obecné metody příkladu 83 se připraví sloučeniny příkladu 84 až příkladu 95.

Příklad 84

(RS)-1-Amino-3-(2-fenylchinolin-4-yloxy)propan-2-ol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 175 až 178 °C, MS: m/e = 294 (M^+) se připraví z (RS)-4-oxiranylmethoxy-2-fenylchinolinu a 25% roztoku NH_3 v H_2O .

Příklad 85

(RS)-1-Isopropylamino-3-(2-fenylchinolin-4-yloxy)propan-2-ol

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 109 až 111 °C, MS: m/e = 337,2 ($\text{M}+\text{H}^+$) se připraví z (RS)-4-oxiranylmethoxy-2-fenylchinolinu a isopropylaminu.

Příklad 86

(RS)-1-Cyklopentylamino-3-(2-fenylchinolin-4-yloxy)propan-2-ol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 109 až 111 °C, MS: m/e = 363,2 ($\text{M}+\text{H}^+$) se připraví z (RS)-4-oxiranylmethoxy-2-fenylchinolinu a cyklopentylaminu.

Příklad 87

(RS)-1-Isopropylamino-3-(7-methoxy-2-fenylchinolin-4-yloxy)-

propan-2-ol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 115 až 125 °C, MS: $m/e = 366$ (M^+) se připraví z (RS)-7-methoxy-4-oxiranylmethoxy-2-fenylchinolinu a isopropylaminu.

Příklad 88

(RS)-1-Methylamino-3-(2-p-tolylchinolin-4-yloxy)propan-2-ol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 203 až 208 °C, MS: $m/e = 322$ (M^+) se připraví z (RS)-4-oxiranylmethoxy-2-p-tolylchinolinu a 33% roztoku methylaminu v EtOH.

Příklad 89

(RS)-1-Cyklobutylamino-3-(2-fenylchinolin-4-yloxy)propan-2-ol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 190 až 195 °C, MS: $m/e = 349,4$ ($M+H^+$) se připraví z (RS)-4-oxiranylmethoxy-2-fenylchinolinu a cyklobutylaminu.

Příklad 90

(RS)-1-[2-(4-Methoxyfenyl)chinolin-4-yloxy]-3-methylamino-propan-2-ol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 230 až 232 °C, MS: $m/e = 338$ (M^+) se připraví z (RS)-2-(4-methoxyfenyl)-4-oxiranylmethoxy-2-fenylchinolinu a 33% roztoku methylaminu v EtOH.

Příklad 91

1-(6-Fluor-2-fenylchinolin-4-yloxy)-3-methylaminopropan-2-ol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 218 až 219

°C, MS: $m/e = 326$ (M^+) se připraví z (RS)-6-fluor-4-oxiranylmethoxy-2-fenylchinolinu a 33% roztoku methylaminu v EtOH.

Příklad 92

(RS)-(3-Morfolin-4-ylpropylamino)-3-(2-fenylchinolin-4-yloxy)propan-2-ol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 151 až 154 °C, MS: $m/e = 422,4$ ($M+H^+$) se připraví z (RS)-4-oxiranylmethoxy-2-fenylchinolinu a 4-(3-aminopropyl)morfolinu.

Příklad 93

(RS)-1-Ethylamino-3-(2-fenylchinolin-4-yloxy)propan-2-ol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 170 až 174 °C, MS: $m/e = 323,3$ ($M+H^+$) se připraví z (RS)-4-oxiranylmethoxy-2-fenylchinolinu a ethylaminu.

Příklad 94

(RS)-1-Cyklopropylamino-3-(2-fenylchinolin-4-yloxy)propan-2-ol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 145 až 152 °C, MS: $m/e = 334$ ($M+H^+$) se připraví z (RS)-4-oxiranylmethoxy-2-fenylchinolinu a cyklopropylaminu.

Příklad 95

(RS)-1-Butylamino-3-(2-fenylchinolin-4-yloxy)propan-2-ol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, MS: $m/e = 351$ ($M+H^+$) se připraví z (RS)-4-oxiranylmethoxy-2-fenylchinolinu a n-butylaminu.

Příklad 96

(RS)-1-Methylamino-3-(7-methyl-2-fenylchinolin-4-yloxy)propan-2-ol hydrochlorid

K 0 °C suspenzi NaH (0,11 g, 2,5 mmol, 55% v minerálním oleji) v DMF (3 ml) se přidá po kapkách DMF roztok (3 ml) směsi (2RS,5RS) a (2RS,5SR) (3-methyl-2-fenyloxazolidin-5-yl)methanolu (0,46 g, 2,4 mmol) v DMF (3 ml). Po 15 minutách při 0 °C a 2 hodinách při teplotě místnosti se reakční směs ochladí na 0 °C a zpracuje se s roztokem 4-chlor-7-methylfenylchinolinu (0,3 g, 1,2 mmol) v DMF (3 ml). Po 5 minutách při 0 °C a 21 hodinách při teplotě místnosti se reakční směs ochladí na 0 °C, zchladí se H₂O a koncentruje. Zbytek se zpracuje 1N HCl (6 ml). Takto získaný žlutý vodný roztok se extrahuje CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). Organická fáze se promyje 1N HCl (2 x 10 ml). Spojené vodné fáze se alkalizují na pH 11 s 2N NaOH a extrahuje se s CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). Spojené organické fáze se suší nad Na₂SO₄ a koncentrují. Zbytek se krystalizuje s Et₂O a po filtraci se získá 95 mg bílé pevné látky, která se rozpustí v MeOH. Přidá se HCl-Et₂O a získá se (RS)-1-methylamino-3-(7-methyl-2-fenylchinolin-4-yloxy)propan-2-ol hydrochlorid (0,075 g, 16 %) jako bílá pevná látka, MS: m/e = 323,3 (M+H⁺).

Podle obecné metody příkladu 96 se připraví sloučeniny příkladu 97 až příkladu 103.

Příklad 97

(RS)-1-(7-Methoxy-2-p-tolylchinolin-4-yloxy)-3-methylamino-propan-2-ol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 240 °C, MS: m/e = 352 (M⁺) se připraví z 4-chlor-7-methoxy-2-p-tolylchinolinu.

Příklad 98

(RS)-1-[7-Methoxy-2-(4-methoxyfenyl)chinolin-4-yloxy]-3-

-methylaminopropan-2-ol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 245 °C, MS: $m/e = 368$ (M^+) se připraví z 4-chlor-7-methoxy-2-(4-methoxy-fenyl) chinolinu.

Příklad 99

(RS)-1-[2-(4-Methoxyfenyl)-7-methylchinolin-4-yloxy]-3-methylaminopropan-2-ol

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 140 až 142 °C, MS: $m/e = 353,3$ ($M+H^+$) se připraví z 4-chlor-2-(4-methoxyfenyl)-7-methylchinolinu.

Příklad 100

(RS)-1-Methylamino-3-(7-methy-2-p-tolylchinolin-4-yloxy)-propan-2-ol

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 146 až 150 °C, MS: $m/e = 337,2$ ($M+H^+$) se připraví z 4-chlor-7-methyl-2-p-tolylchinolinu.

Příklad 101

(RS)-1-[2-(3,4-Dihydro-1H-isochinolin-2-yl)chinolin-4-yloxy]-3-methylaminopropan-2-ol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, MS: $m/e = 364,2$ ($M+H^+$) se připraví z 4-chlor-2-(3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)chinolinu.

Příklad 102

(RS)-1-(7-Chlor-2-fenylchinolin-4-yloxy)-3-methylaminopropan-2-ol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 192 až 193 °C, MS: $m/e = 343,2$ ($M+H^+$) se připraví z 4,7-dichlor-2-fenylchinolinu.

Příklad 103

(RS)-1-Methylamino-3-(2-thiofen-3-ylchinolin-4-yloxy)propan-2-ol hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 236 až 238 °C, MS: $m/e = 315,2$ ($M+H^+$) se připraví z 4-chlor-2-thiofen-3-ylchinolinu.

Příprava meziproduktů

Příprava oxazolidin-2-onů, prekurzorů příkladů 77 až 80

Příklad 104

(RS)-5-{[2-(4-Methoxyfenyl)chinolin-4-ylamino]-methyl}-oxazolidin-2-on

K 0 °C roztoku (RS)-1-amino-3-[2-(4-methoxyfenyl)-chinolin-4-ylamino]propan-2-olu (0,139 g, 0,429 mmol) v DMF (2,5 ml) se přidá po kapkách roztok 1,1-karbonyldiimidazolu (0,076 g, 0,472 mmol) v DMF (1 ml). Po 20 minutách při 0 °C a 1,5 hodině při 60 °C se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a koncentruje se. Přidání H_2O poskytuje (RS)-5-{[2-(4-methoxyfenyl)chinolin-4-ylamino]methyl}oxazolidin-2-on (0,110 g, 73 %) jako nažloutlá pevná látka, MS: $m/e = 349$ (M^+).

Podle obecné metody příkladu 104 se připraví sloučeniny příkladu 105 až příkladu 107.

Příklad 105

(RS)-5-[(7-Methoxy-2-p-tolylchinolin-4-ylamino)methyl]-oxazolidin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu, MS: $m/e = 364,1$ ($M+H^+$) se připraví z (RS)-1-amino-3-(7-methoxy-2-p-tolylchinolin-4-ylamino)-propan-2-olu.

Příklad 106

(RS)-5-{[2-(4-Chlorfenyl)-7-methoxychinolin-4-ylamino]-
-methyl}oxazolidin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu, MS: $m/e = 383$ (M^+) se
připraví z (RS)-1-amino-3-[2-(4-chlorfenyl)-7-methoxy-
chinolin-4-ylamino]propan-2-olu.

Příklad 107

(RS)-5-[(2-Fenylchinolin-4-ylamino)methyl]oxazolidin-2-on

Sloučenina uvedená v názvu, MS: $m/e = 320,3$ ($M+H^+$) se
připraví z (RS)-1-amino-3-(2-fenylchinolin-4-ylamino)propan-2-
-olu.

Příprava amidů, prekurzorů příkladů 81 až 82

Příklad 108

(RS)-N-[2-Hydroxy-3-(2-fenylchinolin-4-ylamino)propyl-2-
-fenylacetamid hydrochlorid

K roztoku (RS)-1-amino-3-(2-fenylchinolin-4-ylamino)-
propan-2-olu (0,293 g, 1 mmol) a triethylaminu (0,42 ml, 3
mmol) v dioxanu (6 ml) teploty místnosti se přidá roztok
fenylacetylchloridu (0,198 ml, 1,5 mmol) v dioxanu (1 ml).
Směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti, potom se
ochladí H_2O a 1N NaOH. Vodná fáze se extrahuje s CH_2Cl_2 (5 x
10 ml). Spojené organické fáze se suší nad Na_2SO_4 ,
koncentrují a chromatografují se přes silikagel (CH_2Cl_2 -MeOH,
19:1 potom 9:1) a získá se žlutý olej, který se rozpustí v
MeOH. Přidá se HCl-Et₂O a získá se (RS)-N-[2-hydroxy-3-(2-
-fenylchinolin-4-ylamino)propyl-2-fenylacetamid hydrochlorid
(0,113 g, 25%) jako světle žlutá pěna, MS: $m/e = 412,3$
($M+H^+$).

Podle obecné metody příkladu 108 se připraví sloučenina příkladu 109.

Příklad 109

(RS)-N-[2-Hydroxy-3-(2-fenylchinolin-4-ylamino)propyl-3-fenylpropionamid

Sloučenina uvedená v názvu, MS: $m/e = 426,4$ ($M+H^+$) se připraví z (RS)-1-amino-3-(2-fenylchinolin-4-ylamino)propan-2-olu.

Příprava epoxidů, prekurzorů příkladů 83 až 95

Příklad 110

(RS)-7-Methoxy-4-oxiranylmethoxy-2-fenylchinolin

K roztoku 7-methoxy-2-fenyl-1H-chinolin-4-onu (1,5 g, 6 mmol) v DMF (11 ml) se přidá postupně K_2CO_3 (1,66 g, 12 mmol) a (RS)-epichlorhydrin (1,9 ml, 24 mmol). Reakční směs se míchá při 65 °C po dobu 3 hodin, potom se ochladí na teplotu místnosti a zředí se CH_2Cl_2 (25 ml). Pevná látka se odfiltruje a filtrát se koncentruje. Zbytek se chromatografuje přes silikagel (hexan-ethylacetát, 4:1) a získá se (RS)-7-methoxy-4-oxiranylmethoxy-2-fenylchinolin (1,05 g, 57 %) jako bezbarvý olej, MS: $m/e = 307$ (M^+).

Podle obecné metody příkladu 110 se připraví sloučeniny příkladu 111 až 114.

Příklad 111

(RS)-4-Oxiranylmethoxy-2-fenylchinolin

Sloučenina uvedená v názvu, MS: $m/e = 277$ (M^+) se připraví z 2-fenyl-1H-chinolin-4-onu.

Příklad 112

(RS)-4-Oxiranylmethoxy-2-p-tolylchinolin

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 100 až 102 °C, MS: $m/e = 292,2$ ($M+H^+$) se připraví z 2-p-tolyl-1H-chinolin-4-onu.

Příklad 113

(RS)-2-(4-Methoxyfenyl)-4-oxiranylmethoxychinolin

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 100 až 106 °C, MS: $m/e = 307$ (M^+) se připraví z 2-(4-methoxyfenyl)-1H-chinolin-4-onu.

Příklad 114

(RS)-6-Fluor-4-oxiranylmethoxy-2-fenylchinolin

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 118 až 120 °C, MS: $m/e = 295,9$ (M^+) se připraví z 6-fluor-2-fenyl-1H-chinolin-4-onu.

Příprava 4- a 2-chlorchinolinů, prekurzorů příkladů 1 až 74 a 96 až 103

a) Příprava 2-amino-4-chlorchinolinů a 2-chlor-4-aminochinolinů

Příklad 115

4-Chlor-2-(3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)chinolin

Roztok 2,4-dichlorchinolinu (0,2 g, 1 mmol) a 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu (0,282 ml, 2,2 mmol) v toluenu (2 ml) se zahřívá při zpětném toku 18 hodin a potom se ochladí na teplotu místnosti. Reakční směs se zředí CH_2Cl_2 a ochladí se nasyceným roztokem $NaHCO_3$. Vodná fáze se extrahuje s CH_2Cl_2 (2 x). Spojené organické fáze se promyjí H_2O , suší se nad Na_2SO_4 a koncentrují. Zbytek se chromatografuje přes silikagel (hexan-ethylacetát, 97:3) a získá se 4-chlor-2-(3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)chinolin (0,235 g, 79 %)

jako žlutý olej, MS: $m/e = 295,3$ ($M+H^+$).

Podle obecné metody příkladu 115 se připraví sloučenina příkladu 116.

Příklad 116

4-Chlor-2-(1,3-dihydroisoindol-2-yl)chinolin

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 172 až 173 °C, MS: $m/e = 281,1$ ($M+H^+$) se připraví z 2,3-dihydro-1H-isoindolu.

Příklad 117

2-Chlor-4-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)chinolin

Směs 2,4-chinolindiolu (1 g, 6,2 mmol) a 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinu (1,52 ml, 12,4 mmol) se zahřívá přes noc pod argonem na 200 °C. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, zředí se MeOH, míchá se 30 minut a filtruje se. Získaná pevná látka se zahřívá při zpětném toku přes noc v přítomnosti $POCl_3$ (3 ml). Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a vlije se do 0 °C míchané směsi 5N NaOH (50 ml) a CH_2Cl_2 (50 ml). Po 15 minutách se vodná fáze extrahuje s CH_2Cl_2 (2 x), spojené organické fáze se promyjí s H_2O , suší se nad Na_2SO_4 a koncentrují. Zbytek se chromatografuje na silikagelu (hexan-ethylacetát, 97:3, potom 9:1) a získá se 2-chlor-4-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)chinolin (0,1 g, 5 %) jako bezbarvý olej, MS: $m/e = 295,3$ ($M+H^+$).

4-Chlorchinolin-2-ylamin, prekurzor příkladu 111 je známá sloučenina a může se připravit jak je popsáno v následujícím odkaze: R. Hardman, M.W. Partridge, J.C.S., 1958, 614.

b) Příprava 2-nesubstituovaných; 2-styryl; 2-alkyl; 2-aryl; nebo 2-heteroaryl-4-chlorchinolinů

(E)-4-Chlor-2-styrylchinolin, prekurzor příkladu 15 je známá sloučenina a může se připravit jak je popsáno v následujícím odkazu: I.G. Farbenid.; DE 440008.

Příprava hydroxylovaných 4-chlorchinolinů

4-Chlorchinolin-6-ol je známá sloučenina a může se připravit jak je popsáno v následujícím odkazu: C. Ramsey; J. Am. Chem. Soc.; 69; 1947; 1659-1660

Příklad 118

4-Chlor-2-fenylchinolin-6-ol

K -78 °C roztoku 4-chlor-6-methoxy-2-fenylchinolinu (1,0 g, 3,7 mmol) v CH_2Cl_2 (25 ml) se přidá po kapkách BBr_3 (11,1 ml, 11,1 mmol, 1M v CH_2Cl_2). Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Po 4,5 hodinách se reakční směs ochladí na -10 °C a pomalu se zchladí nasyceným roztokem NaHCO_3 (70 ml). Vodná fáze se extrahuje ethylacetátem (3 x 100 ml). Spojené organické fáze se suší nad Na_2SO_4 a koncentrují. Pevný zbytek se zahřívá při zpětném toku 1 hodinu v ethylacetátu (30 ml), ochladí se na teplotu místnosti a filtruje se. Filtrát se koncentruje a chromatografuje se přes silikagel (hexan-ethylacetát, 4:1) a získá se 4-chlor-2-fenylchinolin-6-ol (0,375 g, 40 %) jako žlutá pevná látka, teploty tání 180 až 181 °C, MS: $m/E = 255$ (M^+).

Podle obecného postupu příkladu 118 se připraví sloučenina 119.

Příklad 119

4-Chlor-2-fenylchinolin-7-ol

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 190 až 192

°C, MS: $m/e = 255$ ($M+H^+$) se připraví ze 4-chlor-7-methoxy-2-fenylchinolinu.

Příprava 4-chlorchinolinů reakcí aryllithia na 4-chlor-2-nesubstituovaném chinolinu

Příklad 120

4-Chlor-2-m-tolylchinolin

K -25 °C roztoku 3-bromtoluenu (2,1 ml, 17,4 mmol) v Et_2O (20 ml) se přidá po kapkách $nBuLi$ (13,4 ml, 21,4 mmol, 1,6 M v hexanu). Po 30 minutách míchání při 20 °C a 30 minutách při 0 °C se reakční směs ochladí na -20 °C. Pomalu, během 15 minut se přidá suspenze 4-chlorchinolinu (2,5 g, 15,3 mmol) v Et_2O (15 ml). Po 10 minutách při -20 °C a 20 minutách při 10 °C se reakční směs pomalu zchladí H_2O (4 ml). Potom se přidá po částech I_2 (3,9 g, 15,3 mmol). Po 2 hodinách míchání při teplotě místnosti se reakční směs zpracuje postupně 2N NaOH (18 ml) a H_2O (50 ml). Vodná fáze se extrahuje s ethylacetátem (3 x 80 ml). Spojené organické fáze se suší nad Na_2SO_4 a koncentrují. Zbytek se chromatografuje na silikagelu (hexan-ethylacetát, 9:1) a získá se 3,4 g žlutého oleje. Přidání n-pentanu poskytuje 4-chlor-2-m-tolylchinolin (1,58 g, 41 %) a jako bílá pevná látka, teploty tání 75 až 77 °C, MS: $m/e = 253$ (M^+).

Následující 4-chlorchinoliny, které jsou známe v literatuře se připraví podle obecné metody příkladu 120:

4-chlor-2-p-tolylchinolin; 4-chlor-2-(4-methoxyfenyl)-chinolin;
4-chlor-2-(4-methoxyfenyl)-7-methylchinolin;
4-chlor-7-methoxy-2-fenylchinolin;
4-chlor-2-(4-chlorfenyl)chinolin;
4-chlor-2-naftalen-2-ylchinolin;
4-chlor-7-methyl-2-fenylchinolin; a

4,7-dichlor-2-fenylchinolin.

Podle obecné metody příkladu 120 se připraví následující sloučeniny příkladu 121 až 137, které nejsou popsány v literatuře.

Příklad 121

4-Chlor-2-(4-methoxy-3-methylfenyl)chinolin

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 90 až 92 °C, MS: $m/e = 283$ (M^+) se připraví z 4-chlorchinolinu a 4-brom-1-methoxy-2-methylbenzenu.

4-Brom-1-methoxy-2-methylbenzen je známá sloučenina a připraví se jak je popsáno v následujícím odkazu: M. J. S. Dewar; N. A. Puttnam, J. Chem. Soc. 1960, 959-963.

Příklad 122

4-Chlor-7-methyl-2-p-tolylchinolin

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 110 až 111 °C, MS: $m/e = 267$ (M^+) se připraví z 4-chlor-7-methylchinolinu a 4-bromtoluenu.

4-Chlor-7-methylchinolin je známá sloučenina a připraví se jak je popsáno v následujícím odkazu: Breslow; J. Am. Chem. Soc, 68, 1946, 1232-1236.

Příklad 123

4-Chlor-2-(3-chlor-4-methylfenyl)chinolin

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 115 až 116 °C, MS: $m/e = 288$ (M^+) se připraví z 4-chlorchinolinu a 2-chlor-4-jodtoluenu.

Příklad 124

4-Chlor-7-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)chinolin

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 99 až 101 °C, MS: $m/e = 299$ (M^+) se připraví z 4-chlor-7-methoxychinolinu a 4-bromanisolu.

4-Chlor-7-methoxychinolin je známá sloučenina a může se připravit jak je popsáno v následujícím odkazu: Lauer; J. Am. Chem. Soc, 68, 1946, 1268.

Příklad 125

4-Chlor-7-methoxy-2-p-tolylchinolin

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 129 až 131 °C, MS: $m/e = 283$ (M^+) se připraví z 4-chlor-7-methoxychinolinu a 4-bromtoluenu.

Příklad 126

4-Chlor-2-(4-chlorfenyl)-7-methoxychinolin

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 153 až 155 °C, MS: $m/e = 305$ ($M+H^+$) se připraví z 4-chlor-7-methoxychinolinu a 1-brom-4-chlorbenzenu.

Příklad 127

4-Chlor-2-(3-chlor-4-methoxyfenyl)chinolin

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 113 až 116 °C, MS: $m/e = 304$ (M^+) se připraví z 4-chlorchinolinu a 4-brom-2-chlor-1-methoxybenzenu.

4-Brom-2-chlor-1-methoxybenzen je známá sloučenina a připraví se jak je popsáno v následujícím odkazu: E. A. Nodiff; J. Het. Chem.; 5, 1968, 165-167.

Příklad 128

4-Chlor-2-(3,4-dimethylfenyl)chinolin

Sloučenina uvedená v názvu, MS: $m/e = 267$ (M^+) se připraví z 4-chlorchinolinu a 4-brom-o-xyleny.

Příklad 129

4-Chlor-2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)chinolin

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 130 až 132 °C, MS: $m/e = 281$ (M^+) se připraví z 4-chlorchinolinu a 5-jod-2,3-dihydrobenzofuranu.

5-Jod-2,3-dihydrobenzofuran je známá sloučenina a připraví se jak je popsáno v následujícím odkazu: A. Walser, T. Flynn, C. Mason, H. Crowley, C. Maresca, M. O'Donnell, J. Med. Chem., 34, 4, 1991, 1440-1446.

Příklad 130

4-Chlor-2-(3,4-dichlorfenyl)chinolin

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 138 až 140 °C, MS: $m/e = 308$ (M^+) se připraví z 4-chlorchinolinu a 3,4-dichlorjodbenzenu.

Příklad 131

4-Chlor-2-(3,4-dichlorfenyl)-7-methoxychinolin

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 122 až 131 °C, MS: $m/e = 338$ (M^+) se připraví z 4-chlor-7-methoxychinolinu a 3,4-dichlorjodbenzenu.

Příklad 132

4-Chlor-2-chroman-6-ylchinolin

Sloučenina uvedená v názvu, MS: $m/e = 295$ (M^+) se připraví z 4-chlorchinolinu a 6-bromchromanu.

6-Bromchroman je známá sloučenina a připraví se jak je popsáno v následujícím odkazu: Maitte, Ann. Chim. (Paris), 9, 1954, 431, 446, 450.

Příklad 133

4-Chlor-2-(4-trifluormethylfenyl)chinolin

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 53 až 55 °C, MS: $m/e = 307$ (M^+) se připraví z 4-chlorchinolinu a 4-brombenzotrifluoridu.

Příklad 134

2-Benzofuran-2-yl-4-chlorchinolin

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 148 až 149 °C, MS: $m/e = 279$ (M^+) se připraví z 4-chlorchinolinu a benzofuranu.

Příklad 135

[4-(4-Chlorchinolin-2-yl)fenyl]dimethylamin

Sloučenina uvedená v názvu, MS: $m/e = 282$ (M^+) se připraví z 4-chlorchinolinu a 4-brom-N,N-dimethylanilinu.

Příklad 136

2-Benzo[b]thiofen-2-yl-4-chlorchinolin

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 142 až 145 °C, MS: $m/e = 295$ (M^+) se připraví z 4-chlorchinolinu a 1-benzothiofenu.

Příklad 137

4-Chlor-2-thiofen-3-ylchinolin

Sloučenina uvedená v názvu, MS: $m/e = 245$ (M^+) se připraví z 4-chlorchinolinu a 3-bromthiofenu.

Reakcí chinolin-4-onu s oxychloridem fosforečným

Příklad 138

2-Indan-5-yl-1H-chinolin-4-on

Směs 2-indan-5-yl-1H-chinolin-4-onu (4,2 g, 16,1 mmol) a POCl_3 (6,3 ml, 67,5 mmol) se zahřívá při zpětném toku 30 minut. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a pomalu se přidá k 2N NaOH (210 ml). Po 2 hodinovém míchání se přidá ethylacetát. Vodná fáze se extrahuje s ethylacetátem (3 x 100 ml). Spojené organické fáze se suší nad Na_2SO_4 a koncentrují se. Pevný zbytek se míchá při 0 °C v přítomnosti Et_2O (10 ml) a potom se filtruje a získá se (2,0 g, 45 %) světle zelené pevné látky, teploty tání 92 až 93 °C, MS: $m/e = 279$ (M^+).

Podle obecné metody příkladu 138 se připraví následující 4-chlorchinoliny, které jsou známe v literatuře:

4-Chlor-8-methoxy-2-fenylchinolin: D. Bangdiwala; J. Indian Chem. Soc.; 31; 1954; 43-46;

4-Chlor-6-methoxy-2-fenylchinolin: Staskun; J. S. Afr. Chem. Inst.; 9; 1956; 89;

4-Chlor-6-methoxychinolin: Riegel; J. Am. Chem. Soc.; 68; 1946; 2685;

4-Chlor-7-methoxychinolin a 4-chlor-8-methoxychinolin: Lauer; J. Am. Chem. Soc.; 68; 1946; 1268;

4-Chlor-7-methylchinolin: Breslow; J. Am. Chem. Soc.; 68; 1946; 1232-1236;

4-Chlor-6-fluorchinolin: Snyder; J. Am. Chem. Soc.; 69; 1947; 371-373;

4-Chlor-8-fluorchinolin: Renault; Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.; 11; 1976; 555-559;

4-Chlor-6-nitro-2-fenylchinolin: I. Stasku; J. Org. Chem.; 26; 1961; 3191.

Podle obecné metody příkladu 138 se připraví následující sloučeniny příkladu 139 až 140, které nejsou známe v literatuře.

Příklad 139

4-Chlor-2-(5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)chinolin

Sloučenina uvedená v názvu, MS: $m/e = 293$ (M^+) se připraví z 2-(5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)-1H-chinolin-4-onu.

Příklad 140

(RS)-4-Chlor-2-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)chinolin

Sloučenina uvedená v názvu, MS: $m/e = 293$ (M^+) se připraví z (RS)-2-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1H-chinolin-4-onu.

Příprava chinolin-4-onů

Kondenzací derivátů kyseliny antranilové a acetofenonu

Příklad 141

2-Indan-5-yl-1H-chinolin-4-on

Ke směsi 5-acetylindanu (3,0 g, 18,7 mmol) a ethylesteru kyseliny antranilové (2,8 ml, 18,7 mmol) v difenyletheru se přidá po částech $AlCl_3$ (3,5 g, 26,2 mmol). Reakční směs se míchá při 200 °C po dobu 2,5 hodin a ochladí

se na teplotu místnosti. Potom se přidá hexan (100 ml) a MeOH (3 ml). Takto získaná pevná látka se filtruje, promyje se hexanem a míchá se v přítomnosti 5N HCl (85 ml) a acetonu (10 ml). Po filtraci se pevná látka opět promyje H_2O a míchá se s MeOH (15 ml) po dobu 30 minut. Filtrací se získá 2-indan-5-yl-1H-chinolin-4-on (4,35 g, 89 %) jako světle žlutá pevná látka, MS: $m/e = 261 (M^+)$.

Podle obecné metody příkladu 141 se získají následující chinolin-4-ony, které jsou známé v literatuře.

2-p-Tolyl-1H-chinolin-4-on;
2-(4-Methoxyfenyl)-1H-chinolin-4-on;

Sloučenina příkladu 142 se připraví podle obecné metody příkladu 141.

Příklad 142

2-(5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)-1H-chinolin-4-on

Sloučenina uvedená v názvu, teploty tání 241 až 250 °C, MS: $m/e = 276,3 (M+H^+)$ se připraví z 6-acetyltetralinu.

Kondenzací anilinu s β -ketoesterem.

Příklad 143

(RS)-2-(1,2,3,4-Tetrahydronaftalen-2-yl)-1H-chinolin-4-on

Směs obsahující anilin (0,7 ml, 7,7 mmol), p-toluen-sulfonové kyseliny (0,037 g, 0,19 mmol) a ethylesteru (RS)-3-oxo-3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)propionové kyseliny (1,9 g, 7,7 mmol) v toluenu (10 ml) se zahřívá při zpětném toku 2,5 hodiny a azeotropicky se odstraní voda. Reakční směs se koncentruje, zředí se difenyletherem (8 ml), zahřívá se při zpětném toku 45 minut, ochladí se na teplotu místnosti a zředí se Et_2O (150 ml). Vzniklá pevná látka se odfiltruje,

promyje se Et_2O a CH_2Cl_2 a získá se (RS)-2-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1H-chinolin-4-on 0,67 g, 32 %) jako světle žlutá pevná látka, teploty tání $>300^\circ\text{C}$, MS: $m/e = 275$ (M^+).

Podle obecné metody příkladu 143 se připraví následující chinolin-4-ony, které jsou známé v literatuře:

7-Methoxy-2-fenyl-1H-chinolin-4-on;
8-methoxy-2-fenyl-1H-chinolin-4-on;
2-fenyl-1H-chinolin-4-on;
6-fluor-2-fenyl-1H-chinolin-4-on; a
6-methoxy-2-fenyl-1H-chinolin-4-on.

Příprava dalších meziproduktů

Příklad 144

(2RS,5RS) a (2RS,5SR) (3-Methyl-2-fenyloxazolidin-5-yl)methanol

Směs obsahující benzaldehyd (21,2 g, 0,2 mol) a (RS)-3-methylamino-1,2-propandiol (17,6 g, 0,167 mol) v toluenu (110 ml) se zahřívá při zpětném toku 3,5 hodiny. Směs se potom ochladí na teplotu místnosti, koncentruje se a zbytek se destiluje při 135°C a tlaku 0,0007 MPa a získá se směs (2RS,5RS) a (2RS,5SR) (3-methyl-2-fenyloxazolidin-5-yl)methanolu (28,7 g, 89 %) jako bezbarvý olej, MS: $m/e = 193$ (M^+).

Příklad 145

Ethylester (RS)-3-oxo-3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-propionové kyseliny

Roztok monoethylesteru malonové kyseliny (3,8 g, 29 mmol) v THF (80 ml) se ochladí na -78°C . Po kapkách se přidá n-BuLi (36 ml, 58 mmol, 1,6 M v hexanu) tak, aby teplota reakční směsi ke konci přidávání byla -5°C . Po 5 minutách míchání při -5°C se reakční směs ochladí na -65°C a

zpracuje se roztokem (RS)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-karbonylchloridu (3,2 g, 16,5 mmol) v THF. Směs se míchá 10 minut při -65 °C a potom se přidá k míchané směsi obsahující Et₂O (200 ml) a 1N HCl (100 ml). Vodná fáze se extrahuje s Et₂O (2 x 150 ml). Spojené organické fáze se promyjí postupně nasyceným roztokem NaHCO₃ (100 ml) a NaCl (100 ml), suší se nad Na₂SO₄ a koncentrací se získá ethylester (RS)-3-oxo-3-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)propionové kyseliny (3,8 g, 93 %) jako světle hnědý olej, MS: m/e = 246 (M⁺).

(RS)-1,2,3,4-Tetrahydronaftalen-2-karbonylchlorid je známá sloučenina a připraví se jak je popsáno v následujícím odkazu: J. C. Morris; L. N. Mander; D. C. R. Hockless; Synthesis; 1998; 455-467.

Příklad A

Formulace tablet (granulace za mokra)

Položka	Složky	mg/tabletu			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Sloučenina vzorce I	5	25	100	500
2.	Bezvodá laktóza DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	Mikrokrystalická celulóza	30	30	30	150
5.	Stearát hořečnatý	1	1	1	1
	Celkem	167	167	167	831

Postup přípravy

1. Smísí se položky 1, 2, 3 a 4 a granulují se čištěnou vodou.
2. Granulát se suší při 50 °C.

3. Granulát se převede přes vhodné mlecí zařízení.
4. Přidá se položka 5 a směs se mísí tři minuty a následuje lisování na vhodném lisu.

Příklad B

Formulace kapslí

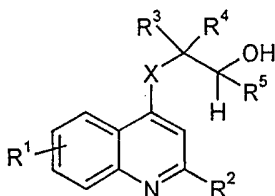
Položka	Složky	mg/kapsli			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Sloučenina vzorce I	5	25	100	500
2.	Vodná laktóza	159	123	148	-
3.	Kukuřičný škrob	25	35	40	70
4.	Talek	10	15	10	25
5.	Stearát hořečnatý	1	2	2	5
	Celkem	200	200	300	600

Postup přípravy

1. Položky 1, 2 a 3 se mísí ve vhodném mixéru 30 minut.
2. Přidají se položky 4 a 5 a směs se mísí 3 minuty.
3. Směs se naplní do vhodných kapslí.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučeniny obecného vzorce



kde

- R^1 je vodík, nižší alkyl, nižší alkoxy, hydroxy, amino, nitro, kyano, nižší alkylamino, di-nižší alkylamino nebo halogen;
- R^2 je fenyl, případně substituovaný nižším alkylem, nižším alkoxy, halogenem, trifluormethylem, amino, nižším alkylamino nebo di-nižší alkylamino, 2,3-dihydrobenzofuran-5-yl, chroman-6-yl, naftalen-2-yl, indan-5-yl, nižší alkenylfenyl, 5,6,7,8-tetrahydronaftalenyl, 2,3-dihydroisoindol-2-yl, 1,2,3,4-tetrahydronaftalenyl, benzofuran-2-yl, benzo[b]thiofen-2-yl, nižší alkylfenyl, 3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl nebo thiofen-3-yl;
- R^3 a R^4 jsou nezávisle navzájem vodík nebo nižší alkyl;
- R^5 je vodík, nižší alkyl, $-CH_2OH$ nebo $-CH_2NR^6R^7$;
- R^6 a R^7 jsou nezávisle navzájem vodík, nižší alkyl, $-(CH_2)_n$ -fenyl, cykloalkyl, $-(CH_2)_m$ -morfolinyl nebo tvoří společně s N-atomem nasycený kruh se 4 až 6 atomy uhlíku;
- n je 0 až 3;
- m je 2 nebo 3;
- X je $-NR^8-$ nebo $-O-$; nebo
- X a R^5 jsou společně $>N(CH_2)_2-$; nebo
- X a R^3 jsou společně $>N(CH_2)_3-$; a
- R^8 je vodík nebo nižší alkyl;
- a jejich farmaceuticky přijatelné kyselé adiční soli, s

výjimkou následujících sloučenin

(6-Chlor-2-fenyl-4-chinolinyl) - (+) - 2-aminobutanol;

(6-methyl-2-fenyl-4-chinolinyl) - (+) - 2-aminobutanol;

(6-methoxy-2-fenyl-4-chinolinyl) - (+) - 2-aminobutanol; a

(8-methoxy-2-fenyl-4-chinolinyl) - (+) - 2-aminobutanol.

2. Sloučeniny podle nároku 1, kde X je -NH-.

3. Sloučeniny podle nároku 2, kterými jsou

2-[2-(3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)chinolin-4-ylamino]-ethanol,

(RS)-1-amino-3-(2-p-tolylchinolin-4-ylamino)-propan-2-ol,

(RS)-1-amino-3-[2-(4-methoxyfenyl)chinolin-4-ylamino]-propan-2-ol,

S(+)-1-[2-(4-methoxyfenyl)chinolin-4-ylamino]propanol-2-ol,

2-[2-(4-methoxyfenyl)-7-methylchinolin-4-ylamino]ethanol,

(S)-1-[2-(4-methoxy-3-methylfenyl)chinolin-4-ylamino]-propan-2-ol,

2-(7-methyl-2-p-tolylchinolin-4-ylamino)ethanol,

(S)-1-[2-(3-chlor-4-methylfenyl)chinolin-4-ylamino]propan-2-ol,

(RS)-3-[2-(3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)chinolin-4-ylamino]propan-1,2-diol,

(RS)-1-amino-3-[2-(3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)chinolin-4-ylamino]propan-2-ol,

2-[7-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)chinolin-4-ylamino]ethanol,

(RS)-1-amino-3-[7-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)chinolin-4-ylamino]propan-2-ol nebo

(RS)-1-amino-3-(7-methoxy-2-p-tolylchinolin-4-ylamino)propan-2-ol.

4. Sloučeniny podle nároku 1, kde X je -O-.

5. Sloučeniny podle nároku 4, kterými jsou

(RS)-1-(7-methoxy-2-fenylchinolin-4-yloxy)-3-methylamino-
propan-2-ol,

(RS)-1-amino-3-(2-fenylchinolin-4-yloxy)propan-2-ol,

(RS)-1-isopropylamino-3-(2-fenylchinolin-4-yloxy)propan-2-ol,

(RS)-1-cyklopentylamino-3-(2-fenylchinolin-4-yloxy)propan-2-ol,

(RS)-1-isopropylamino-3-(7-methoxy-2-fenylchinolin-4-yloxy)-
propan-2-ol,

(RS)-1-methylamino-3-(2-p-tolylchinolin-4-yloxy)propan-2-ol,

(RS)-1-cyklobutylamino-3-(2-fenylchinolin-4-yloxy)propan-2-ol,

(RS)-1-[2-(4-methoxyfenyl)chinolin-4-yloxy]-3-methylamino-
propan-2-ol,

(RS)-1-methylamino-3-(7-methyl-2-fenylchinolin-4-yloxy)-
propan-2-ol,

(RS)-1-(7-methoxy-2-p-tolylchinolin-4-yloxy)-3-methylamino-
propan-2-ol,

(RS)-1-[7-methoxy-2-(4-methoxyfenyl)chinolin-4-yloxy]-3-
-methylaminopriopan-2-ol nebo

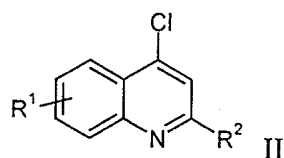
(RS)-1-[2-(4-methoxyfenyl)-7-methylchinolin-4-yloxy]-3-
-methylaminopropan-2-ol.

6. Léčivo, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje
jednu nebo více sloučenin podle kteréhokoliv z nároků 1 až
5 nebo jejich farmaceuticky přijatelnou sůl a inertní nosič
pro léčbu nemocí.

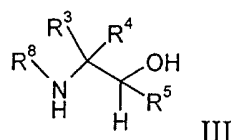
7. Léčivo podle nároku 6 pro léčbu nemocí založených na
terapeutických indikacích pro NMDA receptorové subtypově
specifické blokátory zahrnující akutní formy neurodegenerace
způsobené například mrtvicí a mozkovým traumatem a
chronickými formami neurodegenerace, jako jsou například
Alzheimerova nemoc, Parkinsonova nemoc, Huntingtonova nemoc
nebo ALS (amyotropní laterální skleróza) a neurodegenerace
spojená s bakteriální sklerózou a neurodegenerace spojená
bakteriálními nebo virovými infekcemi.

8. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, jak je definována v nároku 1, v y z n a č u j í s e t í m, že způsob zahrnuje

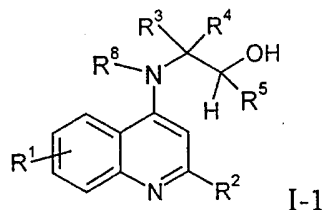
a) reakci sloučeniny obecného vzorce



s aminem obecného vzorce

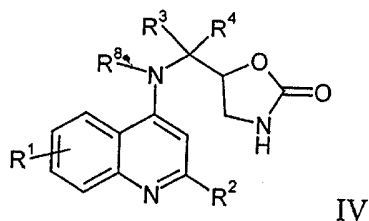


na sloučeninu obecného vzorce

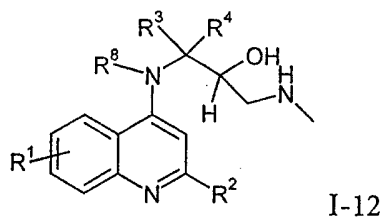


kde R¹ až R⁵ a R⁸ mají význam uvedený shora, nebo

b) redukci sloučeniny obecného vzorce

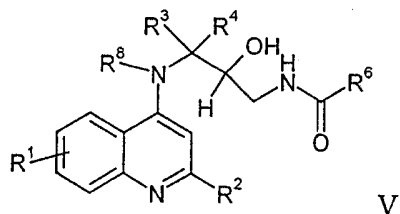


s redukčním činidlem na sloučeninu obecného vzorce



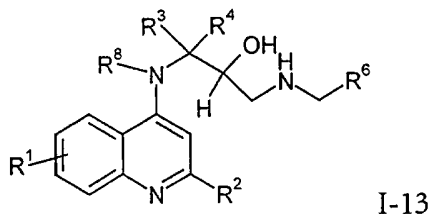
kde R^1 až R^4 a R^8 mají význam uvedený shora, nebo

c) redukci sloučeniny obecného vzorce



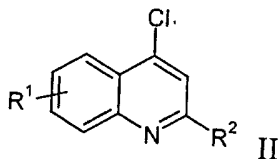
kde R^1 až R^4 a R^8 mají význam uvedený shora a R^6 je nižší alkylfenyl, nižší alkylmorfolino nebo nižší alkyl,

na sloučeninu obecného vzorce

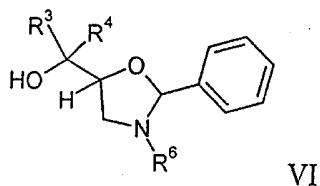


nebo

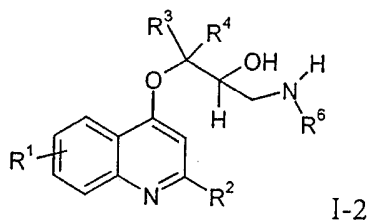
d) reakci sloučeniny obecného vzorce



se sloučeninou obecného vzorce

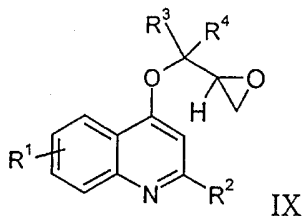


na sloučeninu obecného vzorce

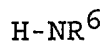


kde R^1 až R^4 a R^6 mají význam uvedený shora, nebo

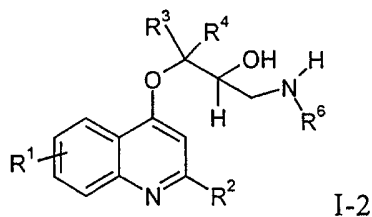
e) reakci sloučeniny obecného vzorce



se sloučeninou obecného vzorce



na sloučeninu obecného vzorce



kde R^1 až R^4 a R^6 mají význam uvedený shora, nebo

je-li to žádoucí, provede se modifikace jednoho nebo více substituentů v rámci definicí uvedených shora, nebo

je-li to žádoucí, provede se konverze získané sloučeniny obecného vzorce I na farmaceuticky přijatelnou sůl.

9. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, připravená podle postupu jak je nárokováno v nároku 8 nebo ekvivalentní metodou.

10. Použití sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5 pro léčení nemocí.

11. Použití sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5 pro přípravu léčiva pro léčbu nemocí založených na terapeutických indikacích pro NMDA receptorové subtypově specifické blokátory, zahrnující akutní formy neurodegenerace způsobené například mrtvicí a mozkovým traumatem a chronickými formami neurodegenerace, jako jsou například Alzheimerova nemoc, Parkinsonova nemoc, Huntingtonova nemoc nebo ALS (amyotropní laterální skleróza) a neurogenerace spojená bakteriálními nebo virovými infekcemi a chronickou nebo akutní bolestí.