

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **25.06.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **02.07.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/01202531**
(33) Země priority: **EP**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:
(Věstník č: 4/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/EP2002/007053**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2003/004028**

(21) Číslo dokumentu:

2004-2

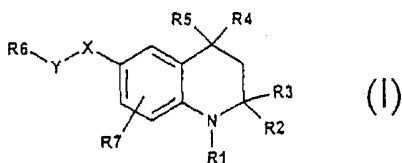
(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. :
C 07 D 215/38 A 61 K 31/4709
C 07 D 401/12 A 61 P 5/06
C 07 D 405/12
C 07 D 215/48
C 07 D 215/20
C 07 D 215/08
C 07 D 413/12
A 61 K 31/47

- (71) Přihlašovatel:
AKZO NOBEL N. V., Arnhem, NL
- (72) Původce:
Van Straten Nicole Corine Renée, Oss, NL
Van Someren Rudolf Gijsbertus, Oss, NL
Schulz Jurgen, Newhouse, GB
- (74) Zástupce:
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000

(54) Název přihlášky vynálezu:
Tetrahydrochinolinové deriváty

- (57) Anotace:
Předkládané řešení se týká tetrahydrochinolinových derivátů, které mají obecný vzorec I, nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí. Dále se týká farmaceutických prostředků, které obsahují uvedené deriváty, a použití těchto derivátů pro výrobu léčiva pro regulaci plodnosti.



Tetrahydrochinolinové deriváty

Oblast techniky

Vynález se týká sloučeniny, která má modulační aktivitu FSH, zvláště tetrahydrochinolinového derivátu, farmaceutického prostředku, který obsahuje tuto sloučeninu, a také použití uvedené sloučeniny pro léčbu.

Dosavadní stav techniky

Gonadotropiny mají důležité funkce v mnoha tělesných funkcích, zahrnující metabolismus, regulaci teploty a reprodukční proces. Gonadotropiny působí na specifické typy gonadových buněk, které iniciují ovariální a testikulární diferenciaci a genezi steroidů. Hypofyziální gonadotropin FSH (folikulostimulační hormon) například hraje stěžejní roli při stimulaci vývoje a zrání folikulu, zatímco LH (luteinizační hormon) indukuje ovulaci (Sharp, R.M. Clin Endocrinol. 33:787-807, 1990; Dorrington a Armstrong, Recent Prog. Horm. Res. 35:301-342, 1979). Obvykle se FSH aplikuje klinicky v kombinaci s LH pro ovariální stimulaci, například ovariální hyperstimulaci pro oplodnění in vitro (IVF) a indukci ovulace u neplodných žen bez ovulace (Insler, V., Int. J. Fertility 33:85-97, 1988, Navot a Rosenwaks, J. Vitro Fert. Embryo Transfer 5:3 -13, 1988) a také při mužském hypogonadizmu a mužské neplodnosti.

Gonadotropin FSH se uvolňuje z předního laloku hypofýzy, působením hormonu uvolňujícího gonadotropin a estrogenů, a z placenty během těhotenství. U žen působí FSH na vaječníky podporující vývoj folikulů a je hlavním hormonem, který reguluje sekreci estrogenů. U mužů je FSH odpovědný za integritu semenonosných kanálků a působí na buňky Sertoli pro podporu gametogeneze. Čistý FSH se používá klinicky pro léčbu neplodnosti u žen a pro některé typy poruch spermatogeneze u mužů. Gonadotropiny, určené pro terapeutické účely, se mohou

izolovat z lidské moči a mají nízkou čistotu (Morse et al, Amer. J. Reproduct. Immunol. a Microbiology 17:143, 1988). Alternativně se mohou připravit jako rekombinantní gonadotropiny. Rekombinantní lidský FSH je průmyslově dostupný a používá se při asistované reprodukci (Olijve et al. Mol. Hum. Reprod. 2:371, 1996; Devroey et al. Lancet 339:1170, 1992).

Působení hormonu FSH jsou zprostředkována specifickým plazmovým membránovým receptorem, který je součástí velké skupiny receptorů vázaných G-proteinem. Tyto receptory sestávají z jednoduchého polypeptidu se sedmi transmembránovými doménami a jsou schopné vzájemně reagovat s Gs proteinem, což vede k aktivaci adenylatcyklázy.

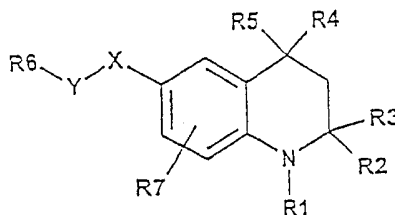
Receptor FSH je vysoce specifickým cílem při procesu růstu ovariálního folikulu a exkluzivně se expresuje do vaječníku. Blokováním tohoto receptoru nebo inhibicí signalizace, která se obvykle indukuje po aktivaci receptoru, zprostředkované FSH, se naruší vývoj folikulu a tedy ovulace a plodnosti. Nízká molekulární hmotnost antagonistů FSH by proto mohla tvořit základ nových antikoncepčních prostředků. Tito antagonisté FSH by mohli zvýšit omezený vývoj folikulu (žádná ovulace) se stále zachovanou dostatečnou produkcí estrogenu, aby se zabránilo nepříznivým účinkům, například na kostní hmotě.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález popisuje výrobu hormonálních analogů s nízkou molekulární hmotností, které mají selektivní modulační aktivitu na receptor FSH. Sloučeniny podle vynálezu s mohou použít buď (částečně) jako agonisté nebo (částečně) jako antagonisté receptoru FSH.

Zjistilo se, že následující třída tetrahydrochinolinových sloučenin vzorce (I) nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli mají modulační aktivitu FSH:

Vzorec I



kde

R^1 je formyl, (1-6C)alkylkarbonyl nebo (1-6C)alkylsulfonyl;

R^2 a R^3 jsou H nebo (1-4C)alkyl;

R^4 je fenyl, případně substituovaný jedním nebo více substituenty, zvolenými ze skupin hydroxy, amino, halogen, nitro, trifluoromethyl, kyano, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkinyl, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkylamino; výhodnou polohou substituce je poloha para;

R^5 je (1-4C)alkyl;

Y-X je C(O)-O, S(O)₂-O, NHC(O)-O, NHC(S)-O, OC(O)-O, vazba-O, C(O)-NH, S(O)₂-NH, NHC(O)-NH, NHC(S)-NH, OC(O)-NH, vazba-NH, NH-C(O), O-C(O), NH-S(O)₂ nebo O-S(O)₂ nebo X-Y je vazba;

R^6 je H, trifluoromethyl, (1-6C)alkyl, 1- nebo 2-adamantyl (1-4C)alkyl, (2-6C)-alkenyl, (2-6C)alkinyl, (6-10C)aryl, (3-9C)heteroaryl, (3-6C)cykloalkyl, (2-6C)-heterocykloalkyl, (1-4C)alkylthio(1-4(alkyl, (6-10C)aryl(1-4)alkyl, (3-9C)-heteroaryl(1-4C)alkyl, (3-6C)cykloalkyl(1-4C)alkyl, (2-6C)heterocykloalkyl-(1-4C)-alkyl, R^8, R^9 -aminokarbonyl(1-4C)alkyl, R^8, R^9 -amino(1-4C)alkyl, R^8 -oxy-karbonyl(1-4)alkyl, R^8 -oxy(1-4C)alkyl, R^8 -karbonyl(1-4C)alkyl;

pokud R^6 je H, znamená to, že X-Y nemůže být vazba;

pokud R^6 je fenyl, fenyl může být navíc k substituentům skupiny (6-10C)alkyl, jak je uvedeno v definicích, případně substituován skupinami (6-10C)aryl, (6-10C)-aryloxy, (6-10C)aryl(1-4C)alkoxy, (3-9C)heteroaryl, (3-9C)heteroaryloxy, (3-9C)heteroaryl-(1-4C)alkoxy, (1-4C)alkylkarbonylamino, (1-4C)alkyl-



karbonyloxy, (3-6C)cykloalkyl-karbonyloxy, (1-4C)alkoxykarbonyl(1-4C)alkyl-karbonyloxy, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl-karbonyloxy, (6-10C)arylkarbonyloxy, (3-9C)heteroarylkarbonyloxy, (1-4C)alkyl-sulfonyloxy, (6-10C)arylsulfonyloxy, (3-9C)heteroarylsulfonyloxy, (1-4C)(di)alkyl-karbamoyl, (6-10C)(di)aryl-karbamoyl, (2-6C)heterocykloalkylkarbamoyl, (6-10C)(di)-arylamino, (3-6C)-cykloalkyl, (3-6C)cykloalkyl(1-4C)alkyl, (2-6C)heterocykloalkyl, (2-6C)heterocykloalkyl(1-4C)alkyl;

R^7 je H, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, halogen, trifluoromethyl, kyano, nitro, hydroxyl;

R^8 a/nebo R^9 je H, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkinyl, (6-10C)aryl, (3-9C)-heteroaryl, (6-10C)aryl(1-4C)alkyl, (3-9C)heteroaryl(1-4C)alkyl, (3-6C)cykloalkyl(1-4C)alkyl, (2-6C)heterocykloalkyl(1-4C)alkyl, (1-4C)(di)alkylamino-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylthio(1-4C)alkyl, (1-4C)alkyl-karbonylamino(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxykarbonyl(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy-karbonylamino(1-4C)alkyl, (3-6C)cykloalkyl, (2-6C)heterocykloalkyl nebo R^8 a R^9 mohou být spojeny do (2-6C)heterocykloalkylového kruhu.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu modulují funkci receptoru FSH a mohou se použít pro stejné klinické účely jako přírodní FSH, pokud se chovají jako agonisté, s výhodou, že mají změněné stabilizační vlastnosti, a mohou se podávat různě. Pokud blokují receptor FSH, mohou se použít například jako antikoncepční prostředek.

Proto se modulátory receptoru FSH podle předkládaného vynálezu mohou použít pro léčbu neplodnosti, jako antikoncepční prostředek a pro léčbu hormonálně závislých poruch, jako je rakovina prsu, prostaty a endometrióza. S výhodou se sloučeniny podle vynálezu používají pro inaktivaci receptoru FSH.

Pojem (1-4C)alkyl, používaný v definici, znamená skupinu alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, která má 1-4 atomy uhlíku, například methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sek.-butyl a terc.-butyl.

Pojem (1-6C)alkyl, používaný v definici, znamená skupinu alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, která má 1-6 atomů uhlíku, například methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sek.-butyl, terc.-butyl a hexyl. Skupiny (1-5C)alkyl jsou výhodné, (1-4C)alkyl jsou nejvýhodnější.

Pojem 1-nebo 2-adamantyl(1-4C)alkyl znamená skupinu adamantyl, vázanou v poloze 1 nebo 2 na skupinu alkyl, obsahující 1-4 atomy uhlíku, se stejným výše uvedeným významem.

Pojem (2-4C)alkenyl znamená skupinu alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, která má 2-4 atomy uhlíku, jako je ethenyl a 2-butenyl.

Pojem (2-6C)alkenyl znamená skupinu alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, která má 2-6 atomů uhlíku, jako je ethenyl, 2-butenyl a n-pentenyl.

Pojem (2-4C)alkinyl znamená skupinu alkinyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, která má 2-4 atomy uhlíku, jako je ethinyl a propinyl.

Pojem (2-6C)alkinyl znamená skupinu alkinyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, která má 2-6 atomů uhlíku, jako je ethinyl, propinyl a n-pentinyl.

Pojem (3-6C)cykloalkyl znamená skupinu cykloalkyl, která má 3-6 atomů uhlíku, jako je cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl a cyklohexyl.

Pojem (2-6C)heterocykloalkyl znamená skupinu heterocykloalkyl, která má 2-6 atomů uhlíku, výhodně 3-5 atomů uhlíku, a včetně alespoň jednoho heteroatomu, zvoleného z N, O a/nebo S, který se může vázat jako heteroatom, pokud je to proveditelné, nebo atom uhlíku. Výhodné heteroatomy jsou N nebo O. Nejvýhodnější jsou piperidin, morfolin a pyrrolidin.

Pojem (1-4C)alkoxy znamená skupinu alkoxy, která má 1-4 atomů uhlíku, alkylový zbytek má stejný výše uvedený význam. Skupiny (1-2C)alkoxy jsou výhodné.

Pojem (6-10C)aryl znamená aromatickou uhlovodíkovou skupinu, která má 6-10 atomů uhlíku, jako je fenyl, naftyl, tetrahydronaftyl nebo indenyl, která může být případně substituovaná jedním nebo více substituenty, zvolenými ze skupiny hydroxy, amino, halogen, nitro, trifluoromethy, kyano, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkinyl, (1-4C)alkoxy, (1-4C)(di)alkylamino, alkylové zbytky mají stejný výše uvedený význam. Výhodnou aromatickou uhlovodíkovou skupinou je fenyl.

Pojem (3-9C)heteroaryl znamená substituovanou nebo nesubstituovanou skupinu, která má 3-9 atomů uhlíku, včetně alespoň jednoho heteroatomu, zvoleného z N, O a/nebo S, jako je imidazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, (benz)thienyl, (benzo)furyl, chinolyl, tetrahydrochinolyl, chinoxalyl nebo indolyl. Substituenty na heteroarylové skupině se mohou zvolit ze skupiny substituentů, uvedených pro arylovou skupinu. Heteroarylová skupina může být vázána atomem uhlíku nebo heteroatomem, pokud je to proveditelné. Výhodné heteroarylové skupiny jsou thienyl, furyl a pyridyl.

Pojem (6-10C)aryloxy znamená arylovou skupinu, obsahující 6-10 atomů uhlíku, definovanou způsobem uvedeným výše, vázanou na atom kyslíku. Skupiny (3-9C)-heteroaryloxy jsou analoga skupin (6-10C)aryloxy, zahrnující alespoň jeden heteroatom, zvolený z N, O nebo S.

Pojem (1-4C)alkoxykarbonyl(1-4C)alkyl znamená skupinu alkoxykarbonylalkyl, kde skupina alkoxy obsahuje 1-4 atomy uhlíku se stejným významem, definovaným výše, a alkylová skupina obsahuje 1-4 atomy uhlíku se stejným významem, definovaným výše.

Pojem (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl znamená skupinu alkoxyalkyl, kde skupina alkoxy obsahuje 1-4 atomy uhlíku se stejným významem, definovaným výše, a skupina alkyl obsahuje 1-4 atomy uhlíku se stejným významem, definovaným výše.

Pojem (3-6C)cykloalkyl(1-4C)alkyl znamená skupinu cykloalkyl o 3-6 atomech uhlíku, vázaných na slkylovou skupinu o 1-4 atomech uhlíku, kde skupina cykloalkyl je skupina (3-6C)cykloalkyl, definovaná výše, a skupina alkyl je skupina (1-4C)alkyl, definovaná výše.

Pojem (2-6C)heterocykloalkyl(1-4C)alkyl znamená skupinu heterocykloalkyl o 2-6 atomech uhlíku, vázanou na skupinu alkyl o 1-4 atomech uhlíku, kde skupina heterocykloalkyl je skupina (2-6C)heterocykloalkyl, definovaná výše, a skupina alkyl je skupina (1-4C)alkyl, definovaná výše.

Pojem (1-4C)(di)alkylamino znamená skupinu (di)alkylamino, jejíž alkylové skupiny obsahují 1-4 atomů uhlíku a mají význam definovaný výše.

Pojem (6-10C)(di)arylamino znamená skupinu (di)arylamino, jejíž arylové skupiny obsahují 6-10 atomů uhlíku a mají stejný význam, definovaný výše.

Pojem (1-4C)(di)alkylamino(1-4C)alkyl znamená skupinu (di)alkylaminoalkyl, jejíž alkylové skupiny obsahují 1-4 atomy uhlíku a mají stejný význam, definovaný výše.

Pojem (1-4C)alkylthio(1-4C)alkyl znamená skupinu alkylthioalkyl, jejíž alkylové skupiny obsahují 1 až 4 atomy uhlíku a mají stejný význam, definovaná výše.

Pojem aminokarbonyl(1-4C)alkyl ve definici R^8 , R^9 -aminokarbonyl(1-4C)alkyl znamená skupinu aminokarbonylalkyl, jejíž alkylová skupina obsahuje 1-4 atomy uhlíku a má stejný význam, definovaný výše. Skupina aminokarbonylmethyl je výhodná aminokarbonylalkylová skupina.

Pojem amino(1-4C)alkyl v definici R^8 , R^9 -amino(1-4C)alkyl znamená skupinu aminoalkyl, jejíž alkylová skupina obsahuje 1-4 atomy uhlíku a má stejný význam, definovaný výše.

Pojem oxykarbonyl(1-4C)alkyl v definici R^8 -oxykarbonyl(1-4C)alkyl znamená oxykarbonylalkylovou skupinu, jejíž alkylová skupina obsahuje 1-4 atomů uhlíku a má stejný význam, definovaný výše. Skupina oxykarbonylmethyl je výhodnou oxykarbonylalkylovou skupinou.

Pojem oxy(1-4C)alkyl v definici R^8 -oxy(1-4C)alkyl znamená oxyalkylovou skupinu, jejíž alkylová skupiny obsahuje 1-4 atomy uhlíku a má stejný význam, definovaný výše.

Pojem karbonyl(1-4C)alkyl v definici R^8 -karbonyl(1-4C)alkyl znamená karbonylalkylovou skupinu, jejíž alkylová skupina obsahuje 1-4 atomy uhlíku a má stejný význam, definovaný výše.

Pojem (6-10C)aryl(1-4C)alkyl znamená arylalkylovou skupinu, která má 7-14 atomů uhlíku, kde alkylovou skupinou je skupina (1-4C)alkyl a arylovou skupinou je (6-10C)-aryl, definovaná výše. Fenyl(1-4C)alkylové skupiny jsou výhodné arylalkylové skupiny, jako je skupina benzyl. (3-9C)Heteroaryl(1-4C)alkylové skupiny jsou analoga (6-10C)aryl(1-4C)alkylových skupin, zahrnující alespoň jeden heteroatom, zvolený z N, O a/nebo S, jejichž heteroarylová skupina může být vázána atomem uhlíku nebo heteroatomem, pokud je to proveditelné.

Pojem spojený do (2-6C)heterocykloalkylového kruhu v definici NR^8R^9 , kde R^8 a R^9 společně s atomem dusíku, na který jsou vázány, tvoří kruh, znamená kruh, který obsahuje atom dusíku a dále má nanejvýš 2-6 atomů uhlíku, přičemž kruh může

obsahovat jeden nebo více dalších heteroatomů, zvolených z atomů N, O a/nebo S. Příkladem těchto kruhů jsou azetidin, pyrrolidin, piperidin, piperazin a (thio)morfolin.

Pojem halogen znamená atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

Pojem (1-6C)alkylkarbonyl znamená skupinu alkylkarbonyl, jejíž alkylová skupina obsahuje 1-6 atomů uhlíku a má stejný význam, definovaný výše. Výhodné jsou (1-4C)alkylkarbonylové skupiny.

Pojem (1-4C)alkylkarbonylamino(1-4C)alkyl znamená skupinu alkylkarbonylaminoalkyl, jejíž alkylové skupiny obsahují 1-4 atomy uhlíku a mají stejný význam, definovaný výše.

Pojem (6-10C)aryl(1-4C)alkoxy znamená skupinu aryl, která obsahuje 6-10 atomů uhlíku, definovanou výše, vázanou na skupinu (1-4C)alkoxy, definovanou výše. Skupiny (3-9C)heteroaryl(1-4C)alkoxy jsou analoga skupin (6-10C)aryl(1-4C)alkoxy, zahrnující alespoň jeden heteroatom, zvolený z atomů N, O nebo S, jejichž heteroarylová skupina může být vázaná atomem uhlíku nebo heteroatomem, pokud je to proveditelné.

Pojem (1-4C)alkylkarbonyloxy znamená skupinu alkylkarbonyloxy, jejíž alkylová skupina obsahuje 1-4 atomy uhlíku. Pojem (3-6C)cykloalkylkarbonyloxy znamená skupinu cykloalkylkarbonyloxy, jejíž cykloalkylová skupina obsahuje 3-6 atomů uhlíku, jejíž cykloalkylový zbytek má stejný význam, definovaný výše.

Pojem (1-4C)alkoxykarbonyl(1-4C)alkylkarbonyloxy znamená (1-4C)alkoxykarbonylovou skupinu vázanou na skupinu alkylkarbonyloxy, jejíž alkylový zbytek obsahuje 1-4 atomy uhlíku, jejíž skupina alkoxy má stejný význam, definovaný výše.



Pojem (1-4C)alkoxy(1-4C)alkylkarbonyloxy znamená skupinu alkoxy s 1-4 atomy uhlíku vázanou na skupinou alkylkarbonyloxy s 1-4 atomy uhlíku, přičemž skupiny alkoxy a alkyl mají stejný význam, definovaný výše.

Pojem (1-4C)alkylkarbonylamino znamená skupinu alkylkarbonylamino, jejíž alkylová skupina obsahuje 1-4 atomy uhlíku.

Pojem (1-4C)alkoxykarbonylamino(1-4C)alkyl znamená skupinu alkoxykarbonyl, obsahující 1-4 atomy uhlíku se stejným významem, definovaným výše, vázanou na aminoalkylovou skupinu, jejíž alkylová skupina obsahuje 1-4 atomy uhlíku se stejným významem, definovaným výše.

Pojem (6-10C)arylkarbonyloxy znamená skupinu arylkarbonyloxy, jejíž arylová skupina obsahuje 6-10 atomů uhlíku. Výhodnou skupinou arylkarbonyloxy je skupina fenyلكarbonyloxy. Skupiny (3-9C)heteroarylkarbonyloxy jsou analoga skupin (6-10C)-arylkarbonyloxy, zahrnující alespoň jeden heteroatom, zvolený z atomů N, O nebo S, a mohou být vázány atomem uhlíku nebo heteroatomem, pokud je to proveditelné.

Pojem (1-4C)alkylsulfonyl znamená alkylsulfonylovou skupinu, jejíž alkylová skupina obsahuje 1-4 atomy uhlíku a má stejný význam, definovaný výše.

Pojem (1-6C)alkylsulfonyl znamená alkylsulfonylovou skupinu, jejíž alkylová skupina obsahuje 1-6 atomů uhlíku a má stejný význam, definovaný výše. Skupiny (1-3C)alkylsulfonyl jsou výhodné.

Pojem (1-4C)alkylsulfonyloxy znamená skupinu alkylsulfonyloxy, jejíž alkylová skupina obsahuje 1-4 atomy uhlíku a má stejný význam, definovaný výše. Skupiny (1-3C)alkylsulfonyloxy jsou výhodné.

Pojem (6-10C)arylsulfonyloxy znamená skupinu arylsulfonyloxy, jejíž arylová skupina obsahuje 6-10 atomů uhlíku a má stejný význam, definovaný výše. Skupina fenylsulfonyloxy je výhodná. Skupiny (3-9C)heteroarylsulfonyloxy jsou analoga skupin (6-10C)arylsulfonyloxy, zahrnující alespoň jeden heteroatom, zvolený z atomů N, O nebo S, které se mohou vázat atomem uhlíku nebo heteroatomem, pokud je to proveditelné.

Pojem (1-4C)(di)alkylkarbamoyl znamená skupinu (di)alkylkarbamoyl, jejíž alkylové skupiny obsahují 1-4 atomy uhlíku a mají stejný význam, definovaný výše.

Pojem (6-10C)(di)arylkarbamoyl znamená skupinu (di)arylkarbamoyl, jejíž arylové zbytky obsahují 6-10 atomů uhlíku a mají stejný význam, definovaný výše.

Pojem (2-6C)heterocykloalkylkarbamoyl znamená skupinu heterocykloalkylkarbamoyl, jejíž heterocykloalkylová skupina obsahuje 2-6 atomů uhlíku a má stejný význam, definovaný výše.

Výhodné sloučeniny podle vynálezu jsou sloučeniny vzorce (I), kde Y-X je C(O)-NH, OC(O)-NH nebo C(O)-O. Výhodnější jsou sloučeniny, kde Y-X je C(O)-NH.

Dále jsou výhodné sloučeniny, kde R^1 je (1-4C)alkylkarbonyl, výhodně acetyl, a/nebo R^2 a/nebo R^3 a R^5 jsou nezávisle (1-4C)alkyl, výhodněji methyl.

R^6 je výhodně velká skupina. Výhodné sloučeniny jsou sloučeniny, kde R^6 je (6-10C)-aryl, (3-9C)heteroaryl, (6-10C)aryl(1-4C)alkyl nebo (3-9C)heteroaryl(1-4C)alkyl. Nejvýhodnější jsou sloučeniny, kde R^6 je (6-10C)aryl, ještě výhodnější je fenyl. Výhodnou skupinou R^7 je H, (1-4C)alkyl nebo (1-4C)alkoxy. Nejvýhodnější jsou H nebo (1-4C)alkyl, ještě výhodnější je H nebo methyl. Nejvýhodnější jsou sloučeniny, kde R^7 je H.

V nejvýhodnějších sloučeninách podle vynálezu R^1 je (1-4C)alkylkarbonyl, R^2 , R^3 , R^5 jsou nezávisle (1-4C)alkyl, R^4 je fenyl a Y-X je C(O)-NH a R^7 je H. Ještě výhodnější jsou sloučeniny, kde R^1 je acetyl, R^2 , R^3 , R^5 jsou nezávisle methyl, R^4 je fenyl a Y-X je C(O)-NH a R^7 je H.

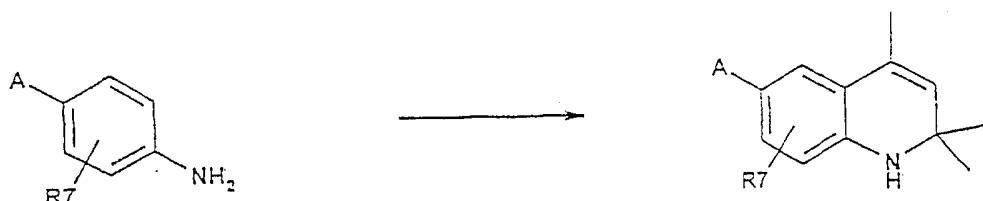
Ve výše uvedených výhodných sloučeninách jsou možné substituce, jak je uvedeno v definicích skupin. Fenyl v R^6 může být navíc substituován tak, jak je uvedeno v definici R^6 .

Z vynálezu jsou vyloučeny sloučeniny

1-acetyl-6-benzoylamino-4-(4-methylfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin,
1-acetyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4,6-tetramethylchinolin,
1-acetyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4,6,8-pentamethylchinolin,
1-acetyl-6-methoxy-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin,
1-acetyl-6-trifluoroacetylamino-4-(4-methylfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin,
1-acetyl-6-trifluoroacetylamino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin,
1-acetyl-4-(4-chlorofenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4,6-tetramethylchinolin a
1-acetyl-4-(4-bromofenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4,6-tetramethylchinolin.

Disclaimer se týká popisů v Ref. Zh., Khim. Abstr. č. 1Zh311, 1972; Khim. Geterosikl. Soedin. 7:795, 1971; Ambinter Screening Collection, poř. č. 28020-A0839/0039328 (CAS 310456-97-4) a -A0705/0032919 (CAS 327981-38-4); ChemDiv. Inc. poř.č. 8005-9747 (CAS360760-14-1); ChemStar Product list, poř. č. CHS0065413 (CAS 299418-67-0); Asinex Compound Collection, poř.č. BAS0068990 (CAS 299970-20-0).

Vhodné způsoby výroby sloučenin podle vynálezu jsou uvedeny níže.



II-a: A = Oalkyl

II-b: NH (ochranná skupina)

II-c: A = C(O)OAlkyl

II-d: A = S(O)₂OAlkyl

II-e: A = (substituovaný) alkyl, aryl

III-a: A = Oalkyl

III-b: A = NH (ochranná skupina)

III-c: A = C(O)OAlkyl

III-d: A = S(O)₂OAlkyl

III-e: A = (substituovaný) alkyl, aryl

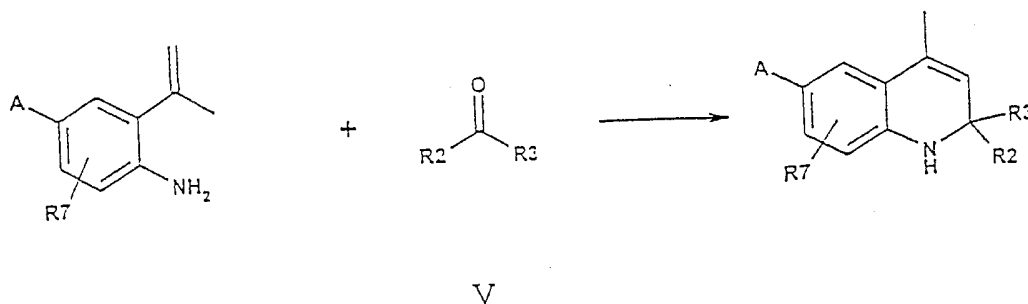
Sloučeniny podle předkládaného vynálezu, kde R² a R³ jsou methyl, mohou být vyrobeny z anilinů (s ochrannou skupinou) obecného vzorce (II-a-e), kde R⁷ má stejný význam, definovaný výše, způsobem dobře zdokumentované reakce podle Skraupa, přičemž vznikají 1,2-dihydro-2,2,4-trimethylchinolinové deriváty vzorce (III-a-e).

Cyklizace podle Skraupa lze nalézt v literatuře: A. Knoevenagel, Chem. ber. 54:1726, 1921; R.L. Atkins a D.E. Bliss, J. Org. Chem. 43:1975, 1978; J. V. Johnson, B.S. Rauckman, D. P. Baccanari a B. Roth, J. Med. Chem. 32:1942, 1989; W.C. Lin, S.-T. Huang a S.-T. Lin, J. Chin. Chem. Soc. 43:497, 1996; J.P. Edwards, S.J. West, K.B. Marschke, D.E. Mais, M.M. Gottardis a T.K. Jones, J. med. Chem. 41:303, 1998.

Výše uvedená reakce se obvykle provede při zvýšené teplotě v acetonu, mesityloxidu nebo ethylacetoacetonu za přítomnosti jodu nebo protické kyseliny, jako

je kyselina chlorovodíková, kyseliny p-toluensulfonová nebo vodný jodovodík. Alternativně se mohou vyrobit 1,2-dihydro-2,2,4-trimethylchinoliny vzorce (III-a-e) tak, že se provede reakce odpovídajícího anilinu vzorce (II-a-e) s acetonem za přítomnosti MgSO_4 , 4-terc.-butylcatecholu a jodu (L.G. Hamenn, R.I. Higuchi, L. Zhi, J.P. Ewardes a X.-N. Wang, J. Med. Chem, 41:623, 1998). Výchozí materiály se mohou získat buď přímo z průmyslových zdrojů nebo vyrobit substitucemi aromatického kruhu, známých v oboru, které jsou popsány například v H. Cerfontain, Y. Zou a B.H. Bakker, Recl. Trav. Chim. Pays-bas, 113:403, 1994; A. Coppock, J. Org. Chem. 22:325, 1957; M. Schlosser, J.H. Choi a S. Takagishi, tetrahedron, 46:5633, 1990.

Alternativně se mohou sloučeniny obecného vzorce (VI-a-e), kde R^2 a R^3 jsou (2-4C)alkyl a R^7 je definován výše, obecně syntetizovat tak, že se provede cyklizace anilinu vzorce (IV-a-e) s vhodným ketonem vzorce (V).



IV-a: A = Oalkyl

IV-b: A = NH (ochran. skupina)

IV-c: A = C(O)OAlkyl

IV-d: A = S(O)₂OAlkyl

IV-e: A = (substit.) alkyl, aryl

VI-a: A = Oalkyl

VI-b: A = NH(ochran. skupina)

VI-c: A = C(O)OAlkyl

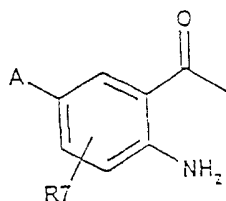
VI-d: A = S(O)₂OAlkyl

VI-e: A = (substit.) alkyl, aryl

Výše uvedená reakce se obvykle provede v inertním rozpouštědle, jako je toluen, při zvýšené teplotě za použití protické kyseliny lewisové a také, ale bez omezení, kyseliny p-toluensulfonové nebo fluoridu boritého, aby se podpořila cyklizace (H.

Walter, H. Sauter a T. Winkler, *Helv. Chim. Acta*, 75:1274, 1992; H. Walter, *Helv. Chim. Acta*, 77; 608, 1994; H. Walter a J. Schneider, *Heterocykles*, 41:1251, 1995; J.P. Edwards, J.D. Ringgenberg a T.K. Jones, *tetrahedron Lett.* 39:5139, 1998).

Potřebné vytvoření bloků vzorce (IV-a-e) se může vyrobit reakcí ketonů vzorce (VII-a-e) podle Wittiga. Zavedení substituentů A do aromatického kruhu se může dosáhnout použitím substitucí aromatického kruhu známých v oboru buď v anilinovém stupni nebo ve stupni 1,2-dihydro-2,2,4-trimethylchinolinu, jak bylo uvedeno výše pro sloučeniny vzorce (II).



VII-a: A = Oalkyl

VII-b: A = NH (ochranná skupina)

VII-c: A = C(O)OAlkyl

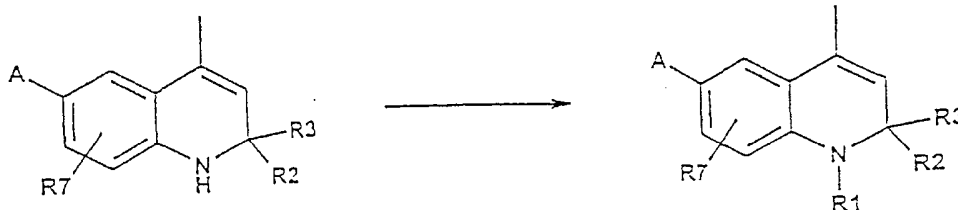
VII-d: A = S(O)₂OAlkyl

VII-e: A = (substituovaný) alkyl, aryl

V jiném přístupu se sloučeniny vzorce (VI-a-e), kde $R^2 = R^3 = H$, mohou vyrobit z anilinů obecného vzorce (II-a-e) tak, že se provede reakce s 1-methylstyrenem a formaldehydem v acetonitrilu při teplotě okolí nebo při zvýšené teplotě. Příslušné cyklizace jsou popsány v literatuře: J.M.Mellor a G.D. Merriman, *Tetrahedron*, 51:6115, 1995.

Následná 1-N-acylace nebo 1-N-sulfonylace sloučenin vzorce (VI), kde R^2, R^3, R^7 a A jsou definované způsobem, uvedeným výše, se může provést za použití

standardních podmínek, dobře známých odborníkovi v oboru. V obvyklém experimentu se reakce sloučenin vzorce (VI) provede v rozpouštědle, jako je dichlormethan, tetrahydrofuran, toluen nebo pyridin, s acylhalidem nebo anhydridem kyseliny nebo sulfonylchloridem za přítomnosti baze, jako je, ale bez omezení, *N,N*-diisopropylethylamin, triethylamin, piperidin nebo hydrid sodný, za vzniku *N*-acylovaných nebo *N*-sulfonylovaných 1,2-dihydro-4-methylchinolinových derivátů vzorce (VIII-a) a nebo (VIII-b).



VI

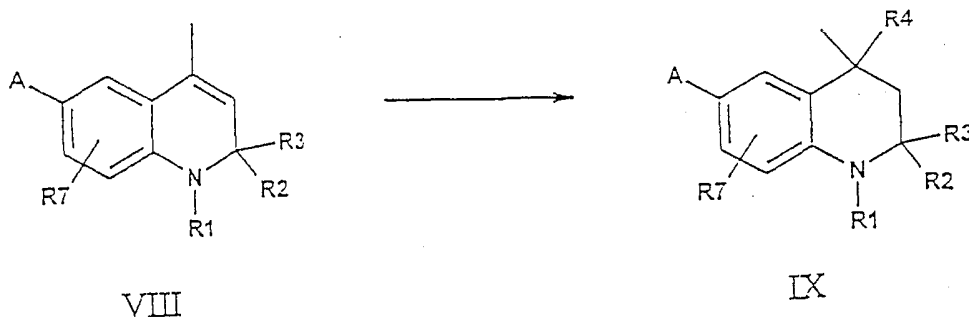
VIII-a: $R^1 = C(O)Alkyl$

VIII-b: $R^1 = S(O)_2Alkyl$

Příslušné *N*-acylace dihydrochinolinové struktury lze nalézt v literatuře: Zh. V. Shmyreva, Kh. S. Shikhaliev a E.B. Shpanig, Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved., Khim. Khim. Tekhnol. 31:45, 1988; Zh. V. Shmyreva, Kh. S. Shikhaliev, L.P. Zalukaev, Y.A. Ivanov, Y.S. Ryabokobylko a I.E. Pokrovskaya, Zh. Obshch. Khim. 59:1391, 1989.

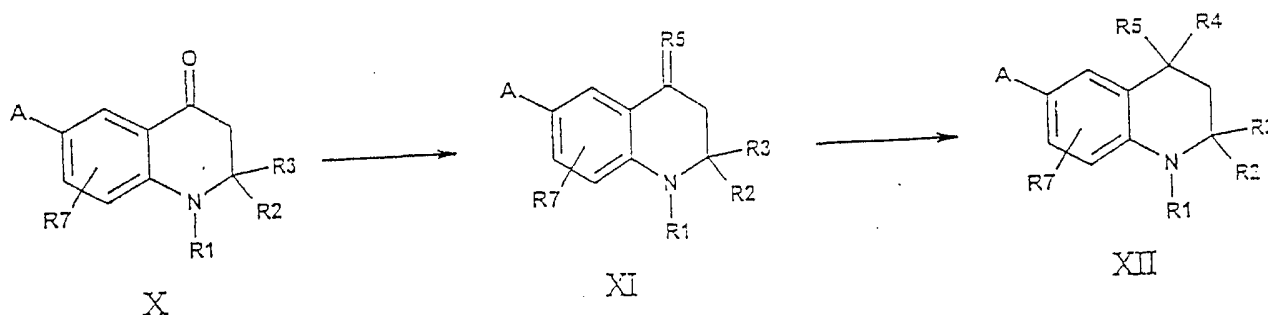
1-*N*-Formylace se může snadno uskutečnit tak, že se provede reakce dihydrochinolinu vzorce (VI) s kyselinou mravenčí za přítomnosti kyseliny trifluorooctové při zvýšené teplotě (viz například P. Bouyssou, C Le Goff a J. Chenault, J. Heterocycl. Chem. 29:895, 1992) nebo s ethylesterem kyseliny mravenčí za přítomnosti octanu sodného, jak bylo popsáno v literatuře, například N. Atanes, S. Perez, E. Guitan, L. Castedo a J.M. Saa, Tetrahedron, 50:11257, 1994.

Zavedení potřebné fenylové skupiny v poloze 4 dihydrochinolinové struktury lze uskutečnit alkylací (substituovaných) benzenových derivátů podle Friedel-Crafts sloučeninami obecného vzorce (VIII), kde R^1 , R^2 , R^3 , R^7 a A jsou definované výše uvedeným způsobem.



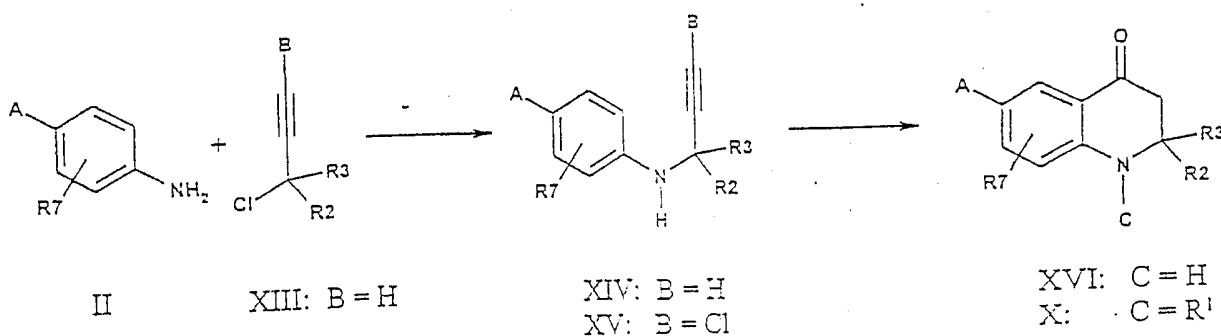
Poslední reakce se obvykle provede při zvýšených teplotách buď v čistém (substituovaném) benzenu nebo ve vhodném inertním rozpouštědle, jako je heptan nebo hexan, s (substituovaným) benzenem jako reagentem za katalýzy kyseliny lewisové (například $AlCl_3$, $AlBr_3$, $FeCl_3$ nebo $SnCl_4$). Alkylace s 1,2-dihydro-2,2,4-trimethylchinolinony podle Friedel-Crafts jsou popsány v literatuře: B.A. Lugovik, L.G. Yudin a A.N.Kost, Dokl. Akad. Nauk SSSR. 170:340, 1966; B.A. Lugovik, L.G. Yudin, S.M. Vinogradova a A.N.Kost, Khim. Geterosikl. Soedin, 7:795, 1971.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu, kde R^5 není Me a R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 a A jsou definované způsobem, uvedeným výše, reprezentované vzorcem (XII), se mohou syntetizovat z tetrahydrochinolinových ketonů vzorce (X). Tedy Wittigovou reakcí ketonu vzorce (X) s vhodným Wittigovým reagentem vzniká nenasycený derivát, reprezentovaný vzorcem (XI), který je výchozím materiálem pro Friedel-Craftsovu alkylaci (substituovaného) benzenu stejným způsobem, uvedeným výše pro výrobu sloučenin s obecným strukturním vzorcem (IX).



Výše uvedená Wittigova reakce je dobře známá odborníkovi v oboru.

Potřebný keton vzorce (X) se může vyrobit tak, že se provede reakce anilinu vzorce (II) s 3-chloro-3-methyl-1-butinem (XIII) ve směsi diethylether/voda za přítomnosti prášku mědi a triethylaminu, přičemž vznikne alkin vzorce (XIV). Halogenovodíková výměna se může provést deprotonizací sloučeniny vzorce (XIV) v inertním rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, n-butyllithiem při teplotě nižší než -50°C a adicí p-toluensulfonylchloridu za vzniku chloridu obecného vzorce (XV). Nakonec se může provést cyklizace katalyzovaná kyselinou (například kyselinou sírovou) při zvýšené teplotě v rozpouštědle, jako je polyethylenglykol, za vzniku sloučenin vzorce (XVI), které se mohou acylovat nebo sulfonylovat způsobem, popsáným výše pro deriváty obecného vzorce (VI).

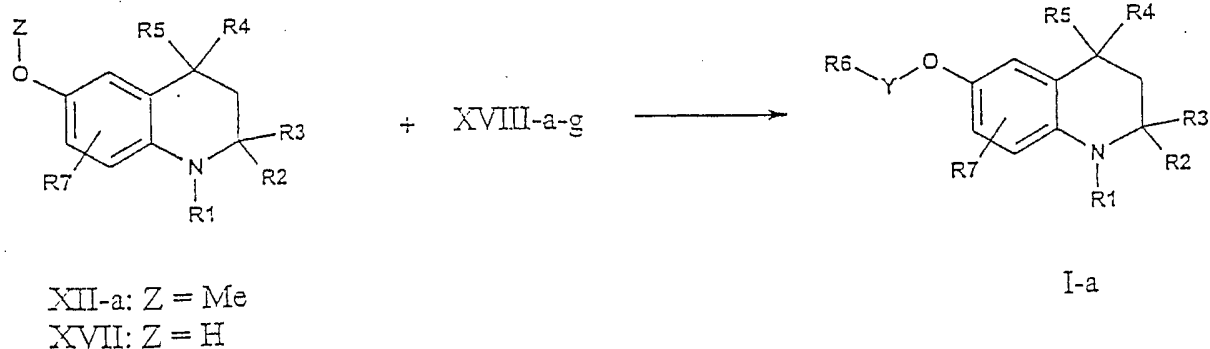


Výše uvedený sled reakcí je popsán v literatuře: P. Barmettler a H.-J.Hansen, *Helv. Chim. Acta*, 73:1515, 1990 (a reference zde citované).

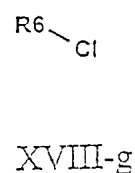
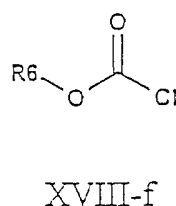
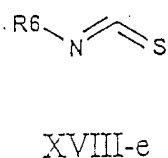
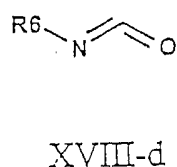
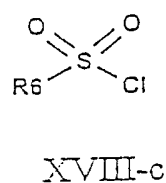
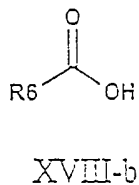
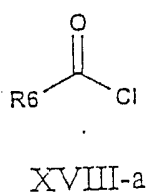
Funkcionalizaci polohy 6 v tetrahydrochinolinech obecného vzorce (XII) lze provést způsobem odstranění ochrany, které jsou známy v oboru.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu, kde $X = O$ a $Y = C(O)$, $S(O)_2$, $NHC(O)$, $NHC(S)$, $OC(O)$ nebo vazba, reprezentované vzorcem (I-a), lze vyrobit z tetrahydrochinolinu s obsahem 6-methoxy, podle vzorce (XII-a). Demethylace je dobře známá odborníkovi v oboru.

19.02.04



V obvyklém experimentu se demethylace dosáhne tak, že se provede reakce sloučeniny vzorce (XII-a) s BBr_3 v inerním rozpouštědle, jako je, ale bez omezení, dichlormethan nebo tetrahydrofuran, při nízké teplotě za vzniku sloučenin obecného vzorce (XVII) bez ochrany. Alternativně se může demethylace provést tak, že se provede reakce sloučenin vzorce (XII-a) s komplexem $\text{BF}_3\text{Me}_2\text{S}$ při teplotě okolí v inerním rozpouštědle, jak bylo uvedeno pro demethylaci za použití BBr_3 .



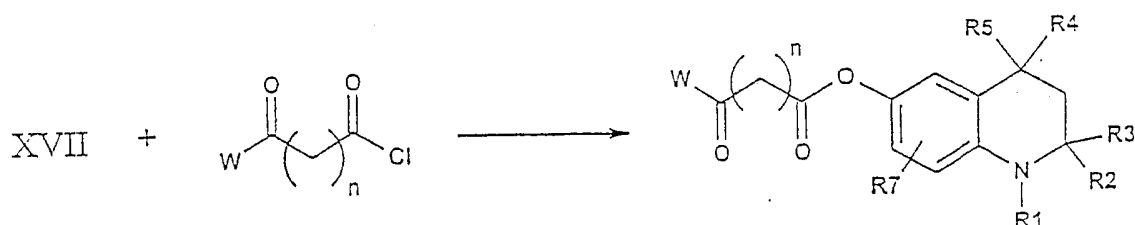
Následné funkcionizace volné skupiny OH v derivátech vzorce (XVII) jsou také dobře známé odborníkovi v oboru a mohou se snadno provést za použití reagentů vzorce (XVIII-a-g).

Pro reagenty vzorce (XVIII), které obsahují halidy, se výše uvedená reakce obvykle provede při pokojové teplotě ve vhodném rozpouštědle, například aprotickém

rozpouštědle, jako je *N,N*-dimethylformamid, dichlormethan nebo tetrahydrofuran, za přítomnosti base, jako je, ale bez omezení, *N,N*-diisopropyl-ethylamin nebo hydrid sodný. Přísady, jako jsou *N,N*-dimethylaminopyridin nebo tetrabutylamoniumjodid mohou urychlit uvedenou reakci. Dále použitím isokyanátů nebo isothiokyanátů vzorce (XVIII-d) a (XVIII-e) v inertním rozpouštědle při teplotě okolí nebo zvýšených teplotách vzniknou sloučeniny vzorce (I-a), kde $Y = \text{NHC(O)}$ a nebo NHC(S) .

Sloučeniny, kde $Y = \text{C(O)}$ se mohou také získat alternativním způsobem za použití karboxylových kyselin obecného vzorce (XVIII-b) za použití vazebného činidla, jako je *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborát (TBTU), *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorofosfát (HATU) nebo bromotripyrrolidinofosfonium hexafluorofosfát (PyBOP) a terciární base, například *N,N*-diisopropylethylamin, v rozpouštědle, jako je *N,N*-dimethylformamid nebo dichlormethan, při teplotě okolí nebo při zvýšené teplotě.

Sloučeniny, reprezentované vzorcem (I-b-c), kde $W = R^8, R^9\text{N}$ a nebo $R^8\text{O}$, se mohou syntetizovat tak, že se provede reakce sloučenin obecného vzorce (XVII) s chloridem kyseliny vzorce (XIX) za použití standardních podmínek.



XIX: $n = 1-4$

I-b: $W = R^8, R^9\text{N}$

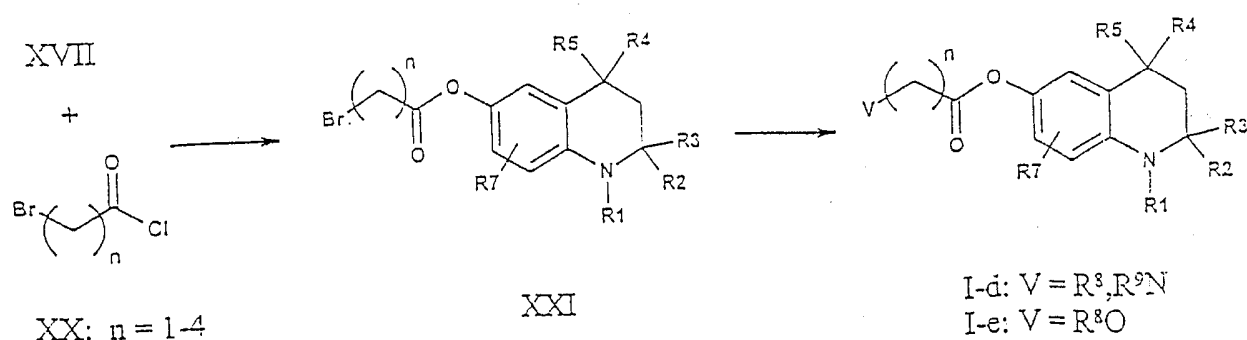
I-c: $W = R^8\text{O}$

Alternativně se sloučeniny strukturního vzorce (I-b-c) mohou vyrobit z derivátů vzorce (XVII) a chloridu kyseliny vzorce (XIX), kde $W = \text{OEt}$, a následně saponifikací pomocí base (například NaOH) a následnou kondenzací volné karboxylové kyseliny buď s aminy obecného strukturního vzorce $R^8, R^9\text{NH}$ nebo alkoholy obecného strukturního

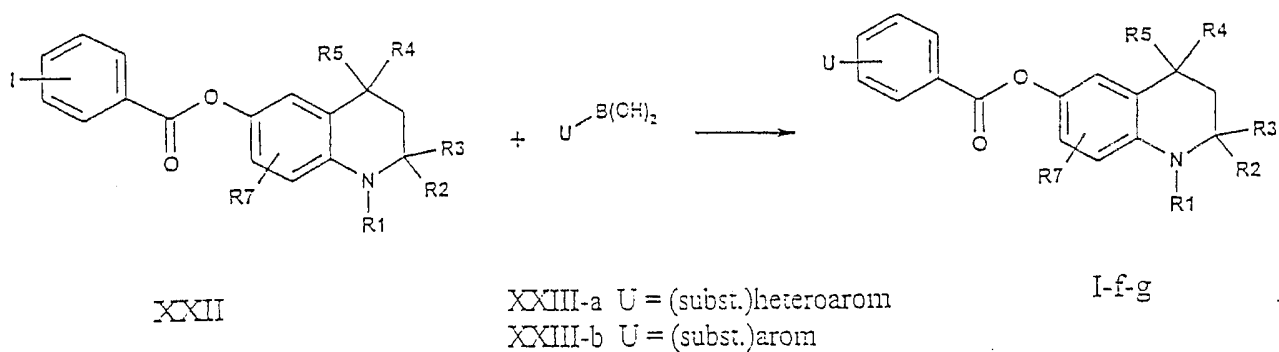
19.02.04

vzorce R^8OH za přítomnosti vazebného činidla, jako je dříve uvedený TBTU, HATU nebo PyBrOP, a terciární baze, jako je N,N-diisopropylethylamin.

Sloučeniny, reprezentované vzorcem (I-d-e), kde $V = R^8, R^9N$ a nebo R^8O , se mohou získat nukleofilní substitucí halogenu, jako je Br, přítomného ve sloučeninách vzorce (XXI), aminy obecného strukturního vzorce R^8, R^9NH nebo alkoholy obecného strukturního vzorce R^8OH . Naopak potřebný tetrahydrochinolin vzorce (XXI) se může syntetizovat ze sloučeniny vzorce (XVII) a bromoacylchloridu obecného vzorce (XX) za použití způsobů syntézy známých v oboru.



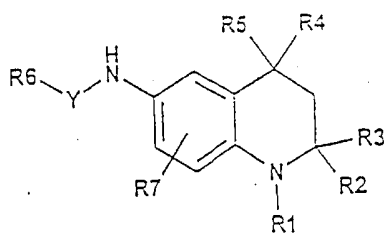
Sloučeniny, reprezentované vzorcem (I-f-g), kde $U =$ (nesubstituovaný) heteroaromatický a nebo (substituovaný) fenyl, se může vyrobit vazebnou reakcí Suzuki (substituovaných) jodobenzoylderivátů vzorce (XXII) s kyselinami boritými obecného vzorce (XXIII-a-b).



19.02.04

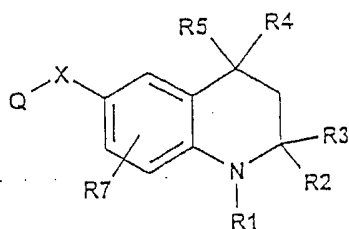
V obvyklém experimentu se provede reakce jodidu vzorce (XXII) s kyselinou boritou vzorce (XXIII-a-b) ve směsi rozpouštědel, jako je dimethoxyethan/ethanol, za použití fluoridu cesného a katalyzátoru paládia, jako je paládiumtetrakis(trifenylfosfin) nebo tris(dibenzylidenaceton)dipaládium, při zvýšené teplotě za atmosféry dusíku. Přidáním trifenylfosfinu se může urychlit reakce a zlepšit výtěžek. Výše uvedená reakce je rozsáhle popsána v literatuře. Viz například: A.Suzuki, Acc. Chem. Res. 15:178, 1982; N. Miyaura, T.Ishiyama, H. Sasaki, M. Ishikawa, M. Satoh a A. Suzuki, J. Am. Chem. Soc. 111:314, 1989.

Podobně sloučeniny, reprezentované vzorcem (I-h), kde $X = NH$ a Y je definován způsobem, uvedeným výše, se mohou syntetizovat stejnými způsoby, které byly popsány výše pro sloučeniny obecného vzorce (I-a-g), kde $X = O$.

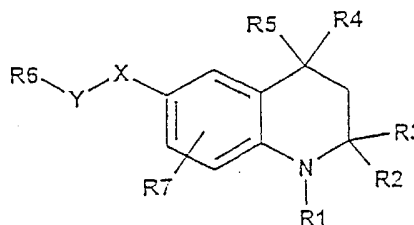


I-h

Sloučeniny, reprezentované vzorcem (I-i-j), kde $X = C(O)$ nebo $S(O)_2$ a $Y = NH$ s nebo O , se mohou získat tak, že se provede reakce odpovídajícího acyl- nebo sulfonylchloridu vzorce (XXV) s aminy obecného strukturního vzorce R^6NH_2 nebo alkoholy obecného strukturního vzorce R^6OH stejným způsobem, který byl popsán dříve pro výrobu sloučenin vzorce (I-a).



XXIV: $Q = OH$
XXV: $Q = Cl$

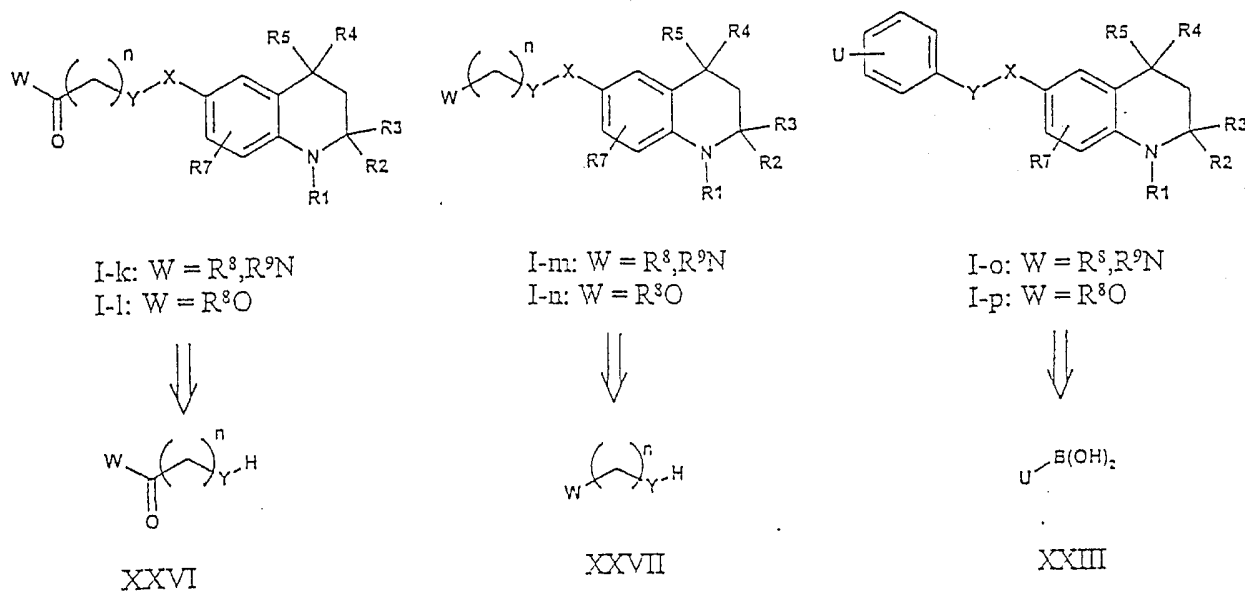


I-i: $Y = NH$
I-j: $Y = O$

Potřebný acyl- nebo sulfonylchlorid vzorce (XXV) se může vyrobit z odpovídajících sloučenin vzorce (XXIV) působením například POCl_3 , PCl_5 , oxalylchloridem, fosgenem nebo SOCl_2 v rozpouštědlech, jako je toluen, acetonitril nebo N,N-dimethylformamid, jako rozsáhle popsáno v literatuře. Viz například M. Bonnat, M. Bradley a J.D. Kilburn, *Tetrahedron Lett.* 37:5409, 1996; J.G. Montana, G.M. Buckley, N.Cooper, H.J. Dyke a L. Gowers, *Bioorg. med. Chem. lett.* 8:2635, 1998; J. Hayler, P.D. Kane, D. LeGrand, F.Lugrin, K. Menear, R. Price, M. Allen, X. Cockcroft, J. Ambler, K. Buttler a K. Durren, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 10:1567, 2000.

Alternativně se sloučeniny vzorce (XXIV), kde $\text{X} = \text{C}(\text{O})$, mohou použít přímo jako výchozí materiály pro výrobu derivátů vzorce (I-i-j) za použití vazebných činidel, které byly popsány výše.

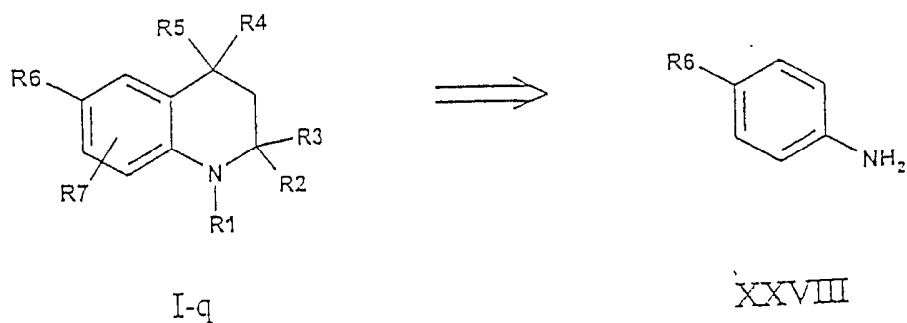
Pro sloučeniny, reprezentované vzorcem (I-k-p), kde $\text{X} = \text{C}(\text{O})$ nebo $\text{S}(\text{O})_2$ a $\text{Y} = \text{NH}$ nebo O a $n = 1-4$, se mohou použít syntézy, známé v oboru.



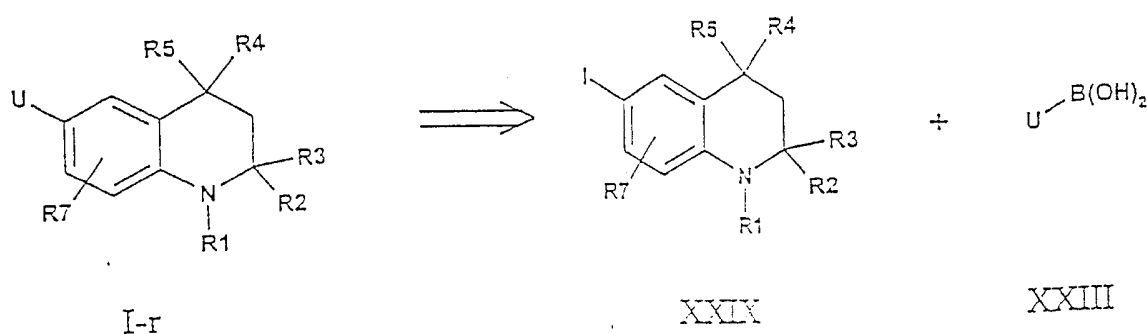
Tedy výroba tetrahydrochinolinů vzorce (I-k-l) se může provést kondenzací aminu nebo alkoholu, reprezentovaného vzorcem (XXVI) ($\text{Y} = \text{NH}$ a nebo O) s chloridy obecného vzorce (XXV) za použití standardních podmínek. Podobně se mohou pro

výrobu sloučenin vzorce (I-m-n) použít aminy nebo alkoholy vzorce (XXVII). Nakonec použití výše uvedených boritých kyselin (XXIII) umožňuje výrobu sloučenin vzorce (I-o-p) pomocí výše uvedené vazebné reakce Suzuki.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu, kde X-Y je vazba, reprezentované vzorcem (I-q) se mohou vyrobit přímo z průmyslově dostupných nebo snadno připravitelných anilinů vzorce (XXVIII) sledem reakcí Skraup acylací a Friedel-Crafts alkylací.



V jiném přístupu se mohou sloučeniny, reprezentované vzorcem (I-r), kde X-Y je vazba a U = (nesubstituovaný) heteroaromatický nebo (substituovaný) fenyl, vyrobit kondenzací Suzuki a odpovídajících 6-jodo tetrahydrochinolinových derivátů vzorce (XXIX) boritými kyselinami obecného vzorce (XXIII), jako bylo uvedeno výše.



Potřebný jodid vzorce (XXIX) se může získat z odpovídajícího aminu způsobem dobře známé Sandmeijerové reakce.

Některé sloučeniny podle vynálezu, které mohou být ve formě volné baze, se mohou izolovat z reakční směsi ve formě farmaceuticky přijatelné soli.

Farmaceuticky přijatelné soli se mohou také získat působením volné baze vzorce (I) s organickou nebo anorganickou kyselinou, jako je chlorovodík, bromovodík, jodovodík, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina octová, kyselina propionová, kyselina glykolová, kyselina maleinová, kyselina malonová, kyselina methan-sulfonová, kyselina fumarová, kyselina jantarová, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina benzoová a kyselina askorbová.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mají alespoň jeden chirální atom uhlíku a mohou se proto získat jako čisté enantiomery nebo směsi enantiomerů nebo jako směs diastereomerů. Způsoby získání čistých enantiomerů jsou dobře známé v oboru, například krystalizací solí, které se získají u opticky aktivních kyselin a racemické směsi nebo chromatograficky za použití chirálních kolon. Pro diastereomery se mohou použít kolony s přímou fází nebo reverzní fází.

Sloučeniny podle vynálezu mohou tvořit hydráty nebo solváty. Odborníkovi v oboru je známo, že nabitě sloučeniny tvoří hydráty, pokud se lyofilizují vodou nebo tvoří solváty, pokud se koncentrují v roztoku vhodným organickým rozpouštědlem. Sloučeniny podle tohoto vynálezu zahrnují hydráty nebo solváty uvedených sloučenin.

Pro selekci musejí aktivní sloučeniny, testované při 10^{-5} M, mít aktivitu větší než 20 % maximální aktivity, když se jako reference použije FSH. Jiným kritériem může být hodnota EC_{50} , která musí být $< 10^{-5}$, výhodně $< 10^{-7}$ M.

Odborník v oboru pozná, že požadované hodnoty EC_{50} jsou závislé na testované sloučenině. Například sloučenina s hodnotou EC_{50} , která je menší než 10^{-5} M je obecně považována za kandidáta pro výběr léku. Výhodně je tato hodnota menší než 10^{-7} M. Avšak sloučenina, která má vyšší hodnotu EC_{50} , ale je selektivní na konkrétní receptor, může být dokoce lepším kandidátem.

Způsoby stanovení vazby receptoru a také testy *in vitro* a *in vivo* pro stanovení biologické aktivity gonadotropinů jsou dobře známé. Obecně se expresovaný receptor uvede v bezprostřední styk s testovanou sloučeninou a měří se vazba nebo stimulace nebo inhibice funkční reakce.

Pro měření funkční reakce se izolovaná DNA, kodující gen receptoru FSH, výhodně lidský receptor, expresuje do vhodných buněk hostitele. Touto buňkou by měla být buňka vaječníku čínského křečka, ale jiné buňky jsou také vhodné. Výhodně to jsou buňky savčího původu (Jia et al, Mol. Endocrin., 5:759-776, 1991).

Způsoby tvorby rekombinantního FSH, expresující buněčné linie, jsou dobře známé v oboru (Sambrook et al., Molecular Cloning: laboratorní manuál, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, poslední edice). Exprese receptoru se dosáhne expresí DNA, kodující požadovaný protein. Techniky, zaměřené na mutagenezi, ligaci dalších sekvencí, PCR a konstrukce vhodných systémů exprese, jsou všechny dobře známé v oboru. Části nebo celek DNA, kodující požadovaný protein lze konstruovat synteticky za použití standardních technik pevné fáze, výhodně začlenit místa omezení pro snadnou ligaci. Vhodné kontrolní prvky transkripce a translace obsažené kodující sekvence se mohou poskytnout kodujícím sekvencím DNA. Jak je dobře známo, jsou nyní dostupné systémy exprese, které jsou kompatibilní s velkým množstvím hostitelů, zahrnující prokaryotní hostitele, jako je bakterie, a eukaryotní hostitele, jako jsou kvasinky, rostlinné buňky, hmyzí buňky, savčí buňky, ptačí buňky a podobně.

Buňky, které expresují receptor, se potom uvedou v bezprostřední styk s testovanou sloučeninou, přičemž se sleduje vazba nebo stimulace nebo inhibice nebo funkční reakce.

Alternativně izolované membránové buňky, obsahující expresovaný receptor, se mohou použít pro měření vazby sloučeniny.

Pro měření vazby se mohou použít radioaktivně značené nebo fluorescenčně značené sloučeniny. Jako referenční sloučenina se může použít lidský rekombinantní FSH. Alternativně se mohou také provést srovnávací vazebné testy.

Další test umožňuje sledování sloučenin jako agonistů receptoru FSH stanovením stimulace receptoru, zprostředkované akumulací cAMP. Proto tento způsob umožňuje expresi receptoru na povrchu buňky hostitele a vystavuje buňku působení testované sloučeniny. Množství cAMP se potom měří. Hladina cAMP se bude snižovat nebo zvyšovat v závislosti na inhibičním nebo stimulačním účinku testované sloučeniny, která se váže na receptor.

Navíc kromě přímého měření například hladin cAMP v exponované buňce, se mohou použít buněčné linie, které se kromě transfekce s DNA kódující receptor, také transfektují s druhou DNA, kódující reportérový gen, jehož exprese odpovídá hladině cAMP. Tyto reportérové geny mohou být indukovatelné cAMP nebo mohou být vytvořeny tak, že se napojí na nové reakční prvky cAMP. Obecně se může exprese reportérového genu řídit kterýmkoliv reakčním prvkem, který reaguje na změnu hladin cAMP. Vhodné reportérové geny jsou například LacZ, alkalická fosfatáza, lucifráza světlušek a zelený fluorescenční protein. Principy těchto transaktivačních testů jsou dobře známé v oboru a jsou popsány například v Stratowa, Ch., Himmler, A. A Czernilofsky, A.P., (1995) Curr. Opin.Biotechnol. 6:574.

Předkládaný vynález se také týká farmaceutického prostředku, který obsahuje tetrahydrochinolinový derivát nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, který má obecný vzorec (I), ve směsi s farmaceuticky přijatelnými pomocnými látkami a případně jinými terapeutickými činidly. Pomocné látky musejí být „přijatelné“ ve smyslu, že jsou kompatibilní s ostatními složkami prostředku a napůsobilí potíže příjemci. Farmaceutické prostředky mohou také obsahovat tetrahydrochinolinové deriváty:

1-acetyl-6-benzoylamino-4-(4-methylfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin,

1-acetyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4,6-tetramethylchinolin,
1-acetyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4,6,8-pentamethylchinolin,
1-acetyl-6-methoxy-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin,
1-acetyl-6-trifluoroacetylamino-4-(4-methylfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethyl-
chinolin,
1-acetyl-6-trifluoroacetylamino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin,
1-acetyl-4-(4-chlorofenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4,6-tetramethylchinolin a
1-acetyl-4-(4-bromofenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4,6-tetramethylchinolin.

Prostředky zahrnují například prostředky, vhodné pro orální, podjazykové, podkožní, nitrožilní, nitrosvalové, lokální nebo rektální podávání a podobně, vše v jednotkových dávkových formách pro podávání.

Pro orální podávání se může aktivní složka prezentovat ve formě jednotlivých jednotek, jako jsou tablety, kapsle, prášky, granuláty, roztoky, suspenze a podobně.

Pro parenterální podávání se mohou farmaceutické prostředky podle vynálezu prezentovat v jednotkové dávce nebo v multidávkových zásobnících, například injekční kapaliny v předem stanovených množstvích, například v utěsněných lahvičkách a ampulích, a mohou se také skladovat v suchém vymrazeném stavu (lyofilizované), vyžadující pouze přidání sterilního kapalného nosiče, například vody, před použitím.

Účinná látka, smíchaná s farmaceuticky přijatelnými pomocnými látkami, popsány například ve standardní referenci, Gennaro A.R. at al., Remington: *The science a Practice of Pharmacy* (20. edice, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, viz zvláště část 5: Pharmaceutical Manufacturing), se může lisovat do pevných dávkových forem, jako jsou pilulky, tablety, nebo zpracovat do kapslí nebo čípků. Pomocí farmaceuticky přijatelných kapalin lze účinnou látku aplikovat jako kapalný

prostředek, například jako injekční přípravek, ve formě roztoku, suspenze, emulze nebo jako sprej, například nosní sprej.

Pro zhotovení pevných dávkových forem se používají přísady, jako jsou plniva, koloranty, polymerní pojiva a podobně. Obecně se může použít kterákoliv farmaceuticky přijatelná přísada, která nekříží funkci aktivních sloučenin. Vhodné nosiče, s kterými se aktivní látka podle vynálezu může podávat jako pevný prostředek, zahrnují laktózu, škrob, celulóзовé deriváty a podobně, nebo jejich směsi, používané ve vhodných množstvích. Pro parenterální podávání se mohou použít vodné suspenze, izotonické solné roztoky a sterilní injekční roztoky, obsahující farmaceuticky přijatelné disperzní činidla a/nebo zvlhčovačla, jako je propylenglykol nebo butylenglykol.

Vynález dále zahrnuje výše uvedený farmaceutický prostředek v kombinaci s vhodným obalovým materiálem, přičemž uvedený obalový materiál zahrnuje návod k použití prostředku pro výše uvedenou aplikaci.

Tetrahydrochinolinové deriváty podle vynálezu se mohou také podávat ve formě implantovatého farmaceutického zařízení, sestávajícího z jádra aktivního materiálu, uzavřeného membránou, která reguluje rychlost uvolňování. Tyto implantáty se aplikují podkožně nebo místně a uvolňují aktivní složku přibližně konstantní rychlostí po relativně dlouhou dobu, například týdny nebo roky. Způsoby výroby implantovatelných farmaceutických zařízení jako takových jsou známé v oboru, jsou například popsány v evropské přihlášce 0,303,306 (AKZO Nobel N.V.).

Přesná dávka a režim podávání aktivní složky nebo jejího farmaceutického prostředku bude nutně záviset na terapeutickém účinku, který se má dosáhnout (léčba neplodnosti; kontracepce) a může se měnit s konkrétní sloučeninou, způsobem podávání a s věkem a stavem jednotlivce, kterému se má léčivo podávat.

Obečně parenterální podávání vyžaduje nižší dávky než jiné způsoby podávání, které jsou více závislé na absorpci. Avšak dávka pro lidi výhodně obsahuje 0,0001-25 mg na kg tělesné hmotnosti. Požadovaná dávka se může prezentovat jako jedna dávka nebo jako více poddávků, podávaných ve vhodných intervalech během dne, nebo v případě ženských příjemců jako dávky, které se mají podávat ve vhodných denních intervalech během menstruačního cyklu. Dávka a také režim podávání se může lišit mezi ženskými a mužskými příjemci.

Proto se sloučeniny podle vynálezu mohou použít při léčbě.

Další aspekt podle vynálezu spočívá v použití tetrahydrochinolinového derivátu, který má obecný vzorec (I), pro výrobu léčiva pro léčbu poruch spojených s receptorem FSH, výhodně pro regulaci plodnosti, výhodněji pro léčbu neplodnosti nebo prevence plodnosti. Sloučeniny podle vynálezu se mohou také použít pro léčbu hormonálně závislých poruch, jako je rakovina prsu, prostaty a endometrióza.

Vynález je objasněn následujícími příklady.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

1-Acetyl-6-(terc.-butoxykarbonyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

(a). 6-(terc.-Butoxykarbonyl)amino-1,2-dihydro-2,2,4-trimethylchinolin

Směs N-Boc-1,4-fenylendiaminu (5,0 g) a jódu (1,3 g) v mesityloxidu (25 ml) se míchala 2 hodiny při teplotě 100 °C. Reakční směs se zkoncentrovala ve vakuu a zbytek se chromatografoval na Al₂O₃ (Alumina B, act. III) ve směsi heptan/dichlormethan = 8/2 jako eluentu.

Výtěžek: 2,9 g

MS-ESI: [M+H]⁺ = 289,2

(b). 1-Acetyl-6-(terc.-butoxykarbonyl)amino-1,2-dihydro-2,2,4-trimethylchinolin

Acetylchlorid (11,1 ml) a acetanhydrid (11,1 ml) se po kapkách přidávaly do roztoku 6-(terc.-butoxykarbonyl)amino-1,2-dihydro-2,2,4-trimethylchinolinu (8,5 g) v pyridinu (22 ml) a dichlormethanu (212 ml). Po míchání 18 hodin se reakční směs promyla 2M HCl a vodou. Organická vrstva se sušila (MgSO₄), filtrovala a koncentrovala ve vakuu. Zbytek se chromatografoval na silikagelu ve směsi heptan/ethylacetát = 8/2 (obj/obj) jako eluentu.

Výtěžek: 6,7 g

MS-ESI: [M+H]⁺ = 331,2

(c). 1-Acetyl-6-amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Směs 1-acetyl-6-(terc.-butoxykarbonyl)amino-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydrochinolinu (2,4 g) a AlCl₃ (9,5 g) v benzenu (150 ml) se míchala 1 hodinu při teplotě 70 °C.

Reakční směs se ochladila (0°C) a prudce schladila vodou a navíc se přidal 2M NaOH. Organická vrstva se oddělila, sušila nad MgSO₄, zfiltrovala a koncentrovala ve vakuu. Zbytek se chromatografoval na silikagelu ve směsi heptan/ethylacetát = 8/2 (obj/obj) jako eluentu.

Výtěžek: 1,6 g

MS-ESI: [M+H]⁺ = 309,2

(d). 1-Acetyl-6-(terc.-butoxykarbonyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Směs 1-acetyl-6-amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (20 mg), (Boc)₂O (30 mg) a N,N-diisopropylethylaminu (20 µl) v tetrahydrofuranu (4 ml) se míchala 18 hodin při teplotě 60 °C. Reakční směs se koncentrovala ve vakuu a zbytek se chromatografoval na silikagelu ve směsi dichlormethan/methanol = 1/0 ⇒ 95/5 (obj/obj) jako eluentu.

Výtěžek: 8 mg

MS-ESI: [M+H]⁺ = 409,2

Příklad 2

6-Amino-1-butyryl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

(a). 6-(terc.-Butoxykarbonyl)amino-1-butyryl-1,2-dihydro-2,2,4-trimethylchinolin

Butyrylchlorid (185 l) se po kapkách přidal do roztoku 6-(terc.-butoxykarbonyl)amino-1,2-dihydro-2,2,4-trimethylchinolinu (50 mg) a katalytického množství N,N-dimethylaminopyridinu v pyridinu (4 ml). Po míchání 18 hodin se reakční směs koncentrovala ve vakuu. Zbytek se rozpustil v ethylacetátu a promyl vodou. Organická vrstva se oddělila, sušila (MgSO₄) a koncentrovala ve vakuu. Zbytek se chromatografoval na silikagelu ve směsi heptan/ethylacetát = 1/0 ⇒ 7/3 (obj/obj) jako eluentu.

Výtěžek: 47 mg

MS-ESI: [M+H]⁺ = 359,4

(b). 6-Amino-1-butyryl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Směs 1-butyryl-6-(terc.-butoxykarbonyl)amino-1,2-dihydro-2,2,4-trimethylchinolinu (47 mg) a AlCl_3 (52 mg) v benzenu (2 ml) se míchala 6 hodin při teplotě 60 °C. Reakční směs se ochladila (0°C) a prudce schladila vodou a navíc se přidal roztok 2M NaOH. Organická vrstva se oddělila, sušila nad MgSO_4 a koncentrovala ve vakuu. Zbytek se čistil preparativní HPLC.

Výtěžek: 10 mg

MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 337,2$; HPLC: $R_t = 6,97$ min. (způsob 1)

Příklad 31-Acetyl-6-amino-4-(4-chlorofenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Směs 1-acetyl-6-(terc.-butoxykarbonyl)amino-1,2-dihydro-2,2,4-trimethylchinolinu (25 mg) a AlCl_3 (35 mg) v chlorobenzenu (2 ml) se míchala 1 hodinu. Reakční směs se prudce schladila vodou a navíc se přidal roztok 2M NaOH a ethylacetát. Organická vrstva se oddělila, sušila nad MgSO_4 a koncentrovala ve vakuu.

Výtěžek: 20 mg

MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 343,4$; HPLC: $R_t = 6,16$ min. (způsob 1)

Příklad 41-Acetyl-6-amino-4-(4-fluorofenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Friedel-Crafts alkylace fluorobenzenu (2 ml) s 1-acetyl-6-(terc.-butoxykarbonyl)-amino-1,2-dihydro-2,2,4-trimethylchinolinem (25 mg) za přítomnosti AlCl_3 (35 mg) se provedla způsobem popsáním v příkladu 3.

Výtěžek: 15 mg

MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 327,4$; HPLC: $R_t = 5,63$ min. (způsob 1)

Příklad 51-Acetyl-6-amino-1,2,3,4-tetrahydro-4-(4-toloyl)-2,2,4-trimethylchinolin

Friedel-Crafts alkylace toluenu (2 ml) s 1-acetyl-6-(terc.-butoxykarbonyl)amino-1,2-dihydro-2,2,4-trimethylchinolinem (25 mg) za přítomnosti AlCl_3 (35 mg) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 3.

Výtěžek: 22 mg

MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 323,2$

Příklad 61-Acetyl-6-(4-chlorobenzoyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Směs 1-acetyl-6-amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (10 mg), 4-chlorobenzoylchloridu (11 mg) a N,N-diisopropylethylaminu (22 μl) v tetrahydrofuranu (1 ml) se míchala 18 hodin. Reakční směs se koncentrovala ve vakuu, zbytek se rozpustil v ethylacetátu a promyl 0,5 M HCl, vodou, 5% vodným roztokem NaHCO_3 , vodou a solným roztokem. Organická vrstva se oddělila, sušila (MgSO_4) a koncentrovala ve vakuu. Zbytek se chromatografoval na silikagelu ve směsi heptan/ethylacetát = 1/0 $\Rightarrow$ 0/1 (obj/obj) jako eluentu.

Výtěžek: 9,5 mg

MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 447,4$; HPLC: $R_t = 10,87$ min. (způsob 1)

Příklad 71-Acetyl-6-benzoylamino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Acylace 1-acetyl-6-amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (10 mg) s benzoylchloridem (9,1 mg) a N,N-diisopropylethylaminem (22 μl) v tetrahydrofuranu (1 ml) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 6.

Výtěžek: 1,2 mg

MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 413,4$; HPLC: $R_t = 10,01$ min. (způsob 1)

Příklad 8

1-Acetyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-(4-[trifluoromethyl]benzoyl)amino-2,2,4-trimethylchinolin

Acylace 1-acetyl-6-amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (10 mg) s 4-trifluoromethylbenzoylchloridem (14 mg) a N,N-diisopropylethylaminem (22 µl) v tetrahydrofuranu (1 ml) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 6.

Výtěžek: 8,9 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 481,4$; HPLC: $R_t = 10,76$ min. (způsob 1)

Příklad 9

1-Acetyl-6-(4-nitrobenzoyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Acylace 1-acetyl-6-amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (10 mg) s 4-nitrobenzoylchloridem (12 mg) a N,N-diisopropylethylaminem (22 µl) v tetrahydrofuranu (1 ml) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 6.

Výtěžek: 8,2 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 458,4$; HPLC: $R_t = 10,02$ min. (způsob 1)

Příklad 10

1-Acetyl-4-fenyl-6-(4-n-propylbenzoyl)amino-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Acylace 1-acetyl-6-amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (10 mg) s 4-n-propylbenzoylchloridem (12 mg) a N,N-diisopropylethylaminem (22 µl) v tetrahydrofuranu (1 ml) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 6.

Výtěžek: 6,7 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 455,4$; HPLC: $R_t = 11,19$ min. (způsob 1)

Příklad 111-Acetyl-6-(3-bromo-2,6-dimethoxybenzoyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Směs 1-acetyl-6-amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (25 mg), kyseliny 3-bromo-2,6-dimethoxybenzoové (23 mg), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorofosfátu (HATU) (68 mg) a N,N-diisopropylethylaminu (32 μ l) v dichlormethanu (4 ml) s míchala 18 hodin. Reakční směs se koncentrovala ve vakuu, zbytek se rozpustil v ethylacetátu a promyl 0,5 M HCl, vodou, 5% vodným roztokem NaHCO₃, vodou a solným roztokem. Organická vrstva se sušila (MgSO₄) a koncentrovala ve vakuu. Zbytek se chromatografoval na silikagelu ve směsi heptan/ethylacetát = 1/0 $\Rightarrow$ 0/1 (obj/obj) jako eluentu.

Výtěžek: 28 mg

MS-ESI: [M+H]⁺ = 551,4; HPLC: R_t = 3,75 min. (způsob 2)

Příklad 121-Acetyl-4-fenyl-6-(4-fenylbenzoyl)amino-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Acylace 1-acetyl-6-amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (11 mg) s 4-bifenylnkarbonylchloridem (16 mg) a N,N-diisopropylethylaminem (22 μ l) v tetrahydrofuranu (1 ml) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 6.

Výtěžek: 1.0 mg

MS-ESI: [M+H]⁺ = 489,4; HPLC: R_t = 11,62 min. (způsob 1)

Příklad 13

1-Acetyl-6-(4-[4-chlorofenyl]benzoyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethyl-chinolin

(a). 1-Acetyl-6-(4-jodobenzoyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethyl-chinolin

Směs 1-acetyl-6-amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (300 mg), 4-jodobenzoylchloridu (520 mg) a katalytického množství N,N-dimethylaminopyridinu v pyridinu (4 ml) se míchala 18 hodin. Reakční směs se koncentrovala ve vakuu, zbytek se rozpustil v ethylacetátu a promyl nasyceným vodným roztokem NaHCO₃, vodou a solným roztokem. Organická vrstva se sušila (MgSO₄) a koncentrovala ve vakuu.

Výtěžek: 460 mg

MS-ESI: [M+H]⁺ = 539,4; HPLC: R_t = 10,98 min. (způsob 1)

(b). 1-Acetyl-6-(4-[4-chlorofenyl]benzoyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Směs 1-acetyl-6-(4-jodobenzoyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (25 mg), kyseliny 4-chlorobenzenborité (22 mg), fluoridu cesného (14 mg), trifenyfosfinu (5,0 mg) a tris(dibenzylidenaceton)dipaládia (0) (4,3 mg) ve směsi dimethoxyethan/ethanol 4:1 (5 ml) se míchala 15 minut, zatímco dusík probublával roztokem. Po 3 hodinách při teplotě 80 °C se reakční směs koncentrovala ve vakuu, zbytek se rozpustil v ethylacetátu a promyl 0,5 M HCl, vodou, 5% vodným roztokem NaHCO₃, vodou a solným roztokem. Organická vrstva se sušila (MgSO₄) a koncentrovala ve vakuu. Zbytek se chromatografoval na silikagelu ve směsi heptan/ethylacetát = 1/0 ⇒ 0/1 (obj/obj) jako eluentu.

Výtěžek: 16 mg

MS-ESI: [M+H]⁺ = 523,4; HPLC: R_t = 4,40 min. (způsob 2)

Příklad 14

1-Acetyl-4-fenyl-6-(4-[3-pyridyl]benzoyl)amino-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Suzuki příčná vazba 1-acetyl-6-(4-jodobenzoyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (25 mg), 1,3-propandiol cyklického esteru kyseliny pyridin-3-borité (23 mg) fluoridu cesného (14 mg), trifenyfosfinu (5,0 mg) a tris(dibenzyliden-aceton)dipaládia(0) (4,3 mg) ve směsi dimethoxyethan/ethanol 4:1 (obj/obj) (5 ml) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 13.

Výtěžek: 17 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 490,4$; HPLC: $R_t = 7,11$ min. (způsob 1)

Příklad 15

1-Acetyl-4-fenyl-6-(2-fenyl-5-methoxybenzoyl)amino-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

(a). 1-Acetyl-6-(2-bromo-5-methoxybenzoyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Kondenzace 1-acetyl-6-amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (25 mg) s kyselinou 2 bromo-5-methoxybenzoovou (21 mg) za působení HATU (68 mg) a N,N-diisopropylethylaminu (32 μ l) v dichlormethanu (4 ml) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 11.

Výtěžek: 31 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 521,4$; HPLC: $R_t = 3,74$ min. (způsob 2)

(b). 1-Acetyl-4-fenyl-6-(2-fenyl-5-methoxybenzoyl)amino-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Suzuki příčná vazba 1-acetyl-4-fenyl-6-(2-bromo-5-methoxybenzoyl)amino-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (30 mg), kyseliny benzenborité (25 mg), fluoridu cesného (21 mg), trifenyfosfinu (7,0 mg) a tris(dibenzilidenaceton)dipaladia(0) (6,0 mg) ve směsi dimethoxyethan/ethanol 4:1 (obj/obj) (5 ml) se provedla způsobem, popsáným v příkladu 13.

Výtěžek: 23 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 519,4$; HPLC: $R_t = 10,87$ min. (způsob 1)

Příklad 16

1-Acetyl-4-fenyl-6-(2-fenyl-3-methylbenzoyl)amino-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

(a). 1-Acetyl-4-fenyl-6-(2-bromo-3-methylbenzoyl)amino-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Kondenzace 1-acetyl-6-amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (25 mg) s kyselinou 2-bromo-3-methylbenzoovou (19 mg) za působení HATU (68 mg) a N,N-diisopropylethylaminu (32 μ l) v dichloromethanu (4 ml) se provedla způsobem, popsáným v příkladu 11.

Výtěžek: 16,3 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 505,2$; HPLC: $R_t = 3,80$ min. (způsob 2)

(b). 1-Acetyl-4-fenyl-6-(2-fenyl-3-methylbenzoyl)amino-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Suzuki příčná vazba 1-acetyl-4-fenyl-6-(2-bromo-3-methylbenzoyl)amino-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (16 mg), kyseliny benzenborité (25 mg), fluoridu cesného (21 mg), trifenyfosfinu (7,0 mg) a tris(dibenzylidenaceton)dipaladia (0)

(6,0 mg) ve směsi dimethoxyethan/ethanol 4:1 (obj/obj) (5 ml) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 13.

Výtěžek: 4,9 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 503,3$; HPLC: $R_t = 4,61$ min (způsob 2)

Příklad 17

1-Acetyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-(toluensulfonyl)amino-2,2,4-trimethylchinolin

Sulfonace 1-acetyl-6-amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (10 mg) s toluensulfonylchloridem (12 mg) a N,N-diisopropylethylaminem (22 μ l) v tetrahydrofuranu (25 ml) se provedla způsobem acylace, popsaným v příkladu 6.

Výtěžek: 9,8 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 463,4$; HPLC: $R_t = 9,49$ min. (způsob 1)

Příklad 18

1-Acetyl-4-fenyl-6-(fenylaminokarbonyl)amino-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Směs 1-acetyl-6-amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (10 mg), fenylisokyanátu (8,0 mg) a N,N-diisopropylethylaminu (22 μ l) v tetrahydrofuranu (1 ml) se míchala 18 hodin. Reakční směs se zkoncentrovala ve vakuu, zbytek se rozpustil v ethylacetátu a promyl 0,5 M HCl, vodou, 5% vodným roztokem NaHCO_3 , vodou a solným roztokem. Organická vrstva se sušila (MgSO_4) a zkoncentrovala ve vakuu. Zbytek se chromatografoval na silkagelu ve směsi heptan/ethylacetát = 1/0 $\Rightarrow$ 0/1 (obj/obj) jako eluentu.

Výtěžek: 3,8 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 428,4$; HPLC: $R_t = 10,39$ min. (způsob 1)

Příklad 191-Acetyl-6-(*terc.*-butylaminothiokarbonyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Vytvoření močoviny z 1-acetyl-6-amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (10 mg) s *terc.*-butyl isothiokyanátem (7,5 mg) a N,N-diisopropyl-ethylaminem (22 μ l) v tetrahydrofuranu (1 ml) se provedlo způsobem, popsaným v příkladu 18.

Výtěžek: 0,50 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 424,4$; HPLC: $R_t = 5,90$ min. (způsob 1)

Příklad 201-Acetyl-6-(4-*terc.*-butylbenzyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin.kyselina trifluoroctová

Směs 1-acetyl-6-amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (10 mg), 4-(*terc.*-butyl)benzylchloridu (6,5 mg) a N,N-diisopropylethylaminu (10 μ l) v tetrahydrofuranu (1 ml) se míchala 18 hodin při teplotě 50 °C. Reakční směs se zkoncentrovala ve vakuu, zbytek se rozpustil v ethylacetátu a promyl 0,5M HCl, vodou, 5% vodným roztokem NaHCO₃, vodou a solným roztokem. Organická vrstva se sušila (MgSO₄) a zkoncentrovala ve vakuu. Zbytek se chromatografoval na silikagelu ve směsi heptan/ethylacetát = 1/0 $\Rightarrow$ 0/1 (obj/obj) jako eluentu.

Výtěžek: 3,1 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 455,4$; HPLC: $R_t = 10,00$ min. (způsob 1)

Příklad 21

1-Acetyl-4-fenyl-6-(3-fenylpropionyl)amino-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Acylace 1-acetyl-6-amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (10 mg) s 3-fenylpropionylchloridem (11 mg) a N,N-diisopropylethylaminem (22 µl) v tetrahydrofuranu (1 ml) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 6.

Výtěžek: 1,2 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 441,4$; HPLC: $R_t = 10,25$ min. (způsob 1)

Příklad 22

1-Acetyl-6-(2-furoyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Acylace 1-acetyl-6-amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (10 mg) s 2-furoylchloridem (8,5 mg) a N,N-diisopropylethylaminem (22 µl) v tetrahydrofuranu (1 ml) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 6.

Výtěžek: 7,7 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 403,4$; HPLC: $R_t = 8,91$ min. (způsob 1)

Příklad 23

1-Acetyl-6-(isovaleryl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Acylace 1-acetyl-6-amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (10 mg) s isovalerylchloridem (7,8 mg) a N,N-diisopropylethylaminem (22 µl) v tetrahydrofuranu (1 ml) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 6.

Výtěžek: 5,3 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 393,4$; HPLC: $R_t = 9,35$ min. (způsob 1)

Příklad 241-Acetyl-6-(3-[adamantan-1-yl]propionyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Kondenzace 1-acetyl-6-amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (10 mg) s kyselinou 3-(adamantan-1-yl)propionovou (10 mg) za působení HATU (25 mg) a N,N-diisopropylethylaminu (22 μ l) v dichlormethanu (1 ml) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 11.

Výtěžek: 6,7 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 499,4$; HPLC: $R_t = 12,43$ min. (způsob 1)

Příklad 251-Acetyl-6-(ethylmalonyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Acylace 1-acetyl-6-amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (150 mg) s ethylmalonylchloridem (147 mg) a N,N-diisopropylethylaminem (314 μ l) v tetrahydrofuranu (8 ml) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 6.

Výtěžek: 163 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 423,2$; HPLC: $R_t = 8,48$ min. (způsob 1)

Příklad 261-Acetyl-6-([4-methoxybenzylamino]karbonylmethylkarbonyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

(a). 1-Acetyl-6-(hydroxykarbonylmethylkarbonyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Roztok 2M NaOH se po kapkách přidával do míchaného roztoku 1-acetyl-6-(ethylmalonyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (161 mg) ve směsi dioxan/voda 4:1 (obj/obj) (12 ml), dokud hodnota pH nebyla 14. Po míchání

3,5 hodiny se reakční směs nalila do vody a extrahovala ethylacetátem při hodnotě pH 2. Organická vrstva se promyla vodou a solným roztokem, sušila (MgSO_4) a koncentrovala ve vakuu.

Výtěžek: 163 mg

MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 395,2$; HPLC: $R_t = 7,43$ min. (způsob 1)

(b). 1-Acetyl-6-([4-methoxybenzylamino]karbonylmethylkarbonyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Kondenzace 4-methoxybenzylaminu (5,2 mg) s 1-acetyl-6-(hydroxykarbonylmethylkarbonyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (10 mg) za působení HATU (19 mg) a N,N-diisopropylethylaminu (16 μl) v tetrahydrofuranu (2 ml) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 11.

Výtěžek: 7,3 mg

MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 514,4$; HPLC: $R_t = 8,80$ min. (způsob 1)

Příklad 27

1-Acetyl-6-([ethoxykarbonylmethylamino]karbonylmethylkarbonyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Kondenzace glycinethylesteru.HCl (5,3 mg) s 1-acetyl-6-(hydroxykarbonylmethylkarbonyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (10 mg) za působení HATU (19 mg) a N,N-diisopropylethylaminu (16 μl) v tetrahydrofuranu (2 ml) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 11.

Výtěžek: 4,6 mg

MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 480,6$; HPLC: $R_t = 7,94$ min. (způsob 1)

Příklad 281-Acetyl-6-([N-ethyl-N-benzylamino]karbonylmethylkarbonyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Kondenzace N-ethylbenzylaminu (5,2 mg) s 1-acetyl-6-(hydroxykarbonylmethylkarbonyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinem (10 mg) za působení HATU (19 mg) a N,N-diisopropylethylaminu (16 µl) v tetrahydrofuranu (2 ml) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 11.

Výtěžek: 7,3 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 512,6$; HPLC: $R_t = 9,36$ min. (způsob 1)

Příklad 291-Acetyl-6-([2,4-difluorobenzylamino]methylkarbonyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

(a). 1-Acetyl-6-(bromoacetyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Acylace 1-acetyl-6-amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (130 mg) s bromoacetylchloridem (69 µl) a N,N-diisopropylethylaminem (121 µl) v dichlormethanu (10 ml) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 6.

Výtěžek: 151 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 431,2$

(b). 1-Acetyl-6-([2,4-difluorobenzylamino]methylkarbonyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Směs 1-acetyl-6-(bromoacetyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (10 mg), 2,4-difluorobenzylaminu (6,0 mg) a N,N-diisopropylethylaminu (10 µl) v dioxanu (2 ml) se míchala 18 hodin při teplotě 40 °C. Reakční směs se

zkoncentrovala ve vakuu. Zbytek se chromatografoval na silikagelu ve směsi dichloromethan/methanol = 1/0 $\Rightarrow$ 95/5 (obj/obj) jako eluentu.

Výtěžek: 5,5 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 492,4$; HPLC: $R_t = 6,74$ min (způsob 1)

Příklad 30

1-Acetyl-6-([4-{1-fenyl}-piperazinyl]methylkarbonyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

N-Alkylace 1-fenylpiperazinu (7,0 μ l) s 1-acetyl-6-(bromoacetyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinem (10 mg) a N,N-diisopropylethylaminem (10 μ l) v dioxanu (2 ml) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 29.

Výtěžek: 8,4 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 511,4$; HPLC: $R_t = 7,01$ min. (způsob 1)

Příklad 31

1-Acetyl-6-([N-morfolino]methylkarbonyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

N-Alkylace morfolinu (4,0 μ l) s 1-acetyl-6-(bromoacetyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinem (10 mg) a N,N-diisopropylethylaminem (9,0 μ l) v dichloromethanu (2 ml) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 29.

Výtěžek: 10 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 436,4$; HPLC: $R_t = 5,64$ min. (způsob 1)

Příklad 32

1-Acetyl-6-(2-thiofenmethylamino)karbonyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethyl-chinolin

(a). Methylester kyseliny 1,2-dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-6-karboxylové

Skraupova reakce methyl-4-aminobenzoátu (5,0 g) a jodu (1,7 g) v mesityloxidu (25 ml) se provedla způsobem, popsáným v příkladu 1.

Výtěžek: 2,3 g

MS-ESI: $[M+H]^+ = 232,2$

(b). Methylester kyseliny 1-acetyl-1,2-dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-6-karboxylové

Směs methylesteru kyseliny 1,2-dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-6-karboxylové (2,3 g) a katalytického množství N,N-dimethylaminopyridinu v acetanhydridu (60 ml) se míchala 18 hodin při teplotě 100 °C. Reakční směs se zkoncentrovala ve vakuu, zbytek se rozpustil v ethylacetátu a promyl vodou a solným roztokem. Organická vrstva se sušila ($MgSO_4$) a zkoncentrovala ve vakuu. Zbytek se chromatografoval na silkagelu ve směsi heptan/ethylacetát = 1/1 $\Rightarrow$ 1/9 (obj/obj) jako eluentu.

Výtěžek: 2,3 g

(c). Methylester kyseliny 1-acetyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethyl-chinolin-6-karboxylové

Friedel-Crafts alkylace benzenu (60 ml) s methylesterem kyseliny 1-acetyl-1,2-dihydro-2,2,4-trimethylchinolin-6-karboxylové (2,3 g) za přítomnosti $AlCl_3$ (4,4 g) se provedla způsobem, popsáným v příkladu 3.

Výtěžek: 1,2 g

MS-ESI: $[M+H]^+ = 352,4$; HPLC: $R_t = 9,72$ min (způsob 1)

(d). Kyselina 1-acetyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin-6-karboxylová

Roztok 2M NaOH se po kapkách přidával do míchaného roztoku methylesteru kyseliny 1-acetyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin-6-karboxylové (1,2 g) ve směsi dioxan/voda 4:1 (obj/obj) (50 ml), dokud hodnota pH nebyla 12. Po míchání 18 hodin se reakční směs nalila do vody a extrahovala ethylacetátem při hodnotě pH 2. Organická vrstva se promyla vodou a solným roztokem, sušila (MgSO_4) a zkoncentrovala ve vakuu.

Výtěžek: 891 mg

MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 338,2$

(e). 1-Acetyl-6-(2-thiofenmethylamino)karbonyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Kondenzace 2-thiofenmethylaminu (5,0 mg) s kyselinou 1-acetyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin-6-karboxylovou (10 mg) za působení HATU (23 mg) a N,N-diisopropylethylaminu (19 μl) v dichloromethanu (2 ml) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 11.

Výtěžek: 3,0 mg

MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 433,4$; HPLC: $R_t = 9,28$ min. (způsob 1)

Příklad 33

1-Acetyl-6-(2-[4-methoxyfenyl]ethylamino)karbonyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Kondenzace 2-(4-methoxyfenyl)ethylaminu (6,1 mg) s kyselinou 1-acetyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin-6-karboxylovou (10 mg) za působení HATU (23 mg) a N,N-diisopropylethylaminu (19 μl) v dichloromethanu (2 ml) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 11.

Výtěžek: 9,9 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 457,4$; HPLC: $R_t = 9,34$ min. (způsob 1)

Příklad 34

1-Acetyl-6-(3-isopropoxypropylamino)karbonyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Kondenzace 3-isopropoxypropylaminu (5,2 mg) s kyselinou 1-acetyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin-6-karboxylovou (10 mg) za působení HATU (23 mg) a N,N-diisopropylethylaminu (19 μ l) v dichloromethanu (2 ml) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 11.

Výtěžek: 8,8 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 437,4$; HPLC: $R_t = 8,80$ min. (způsob 1)

Příklad 35

1-Acetyl-6-(2-[methylthio]ethylamino)karbonyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Kondenzace 2-(methylthio)ethylaminu (4,1 mg) s kyselinou 1-acetyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin-6-karboxylovou (10 mg) za působení HATU (23 mg) a N,N-diisopropylethylaminu (19 μ l) v dichloromethanu (2 ml) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 11.

Výtěžek: 10 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 411,4$; HPLC: $R_t = 3,33$ min. (způsob 2)

Příklad 36

1-Acetyl-6-(4-methoxybenzyloxy)karbonyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Kondenzace 4-methoxybenzylalkoholu (6,2 mg) s kyselinou 1-acetyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin-6-karboxylovou (10 mg) za působení HATU (23 mg) a N,N-diisopropylethylaminu (19 μ l) v dichloromethanu (2 ml) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 11.

Výtěžek: 7,2 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 458,4$; HPLC: $R_t = 3,90$ min. (způsob 2)

Příklad 37

1-Acetyl-6-(4-fenylbenzoyl)oxy-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

(a). 1,2-Dihydro-6-methoxy-2,2,4-trimethylchinolin

Skraupova reakce 4-anisidinu (5,0 g) a jodu (1,7 g) v mesityloxydu (25 ml) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 1.

Výtěžek: 2,3 g

MS-ESI: $[M+H]^+ = 204,2$

(b). 1-Acetyl-1,2-dihydro-6-methoxy-2,2,4-trimethylchinolin

Acetylchlorid (8 ml) se po kapkách přidával do ochlazeného (0 °C) roztoku 1,2-dihydro-6-methoxy-2,2,4-trimethylchinolinu (1,7 g) a katalytického množství N,N-dimethylaminopyridinu (60 ml). Po míchání 18 hodin se reakční směs zkoncentrovala ve vakuu. Zbytek se rozpustil v dichloromethanu a promyl 1M HCl, vodou, 5% vodným roztokem NaHCO₃, vodou a solným roztokem. Organická vrstva se sušila (MgSO₄) a zkoncentrovala ve vakuu. Zbytek se chromatografoval na silikagelu v dichloromethanu jako eluentu.

Výtěžek: 1,8 g

MS-ESI: $[M+H]^+ = 246,2$

(c). 1-Acetyl-6-methoxy-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Friedel-Crafts alkylace benzenu (25 ml) s 1-acetyl-1,2-dihydro-6-methoxy-2,2,4-trimethylchinolinem (1,8 g) za přítomnosti AlCl₃ (3,0 g) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 3.

Výtěžek: 1,9 g

HPLC: $R_t = 9,62$ min. (způsob 1)

(d). 1-Acetyl-6-hydroxy-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Bromid boritý (1,30 ml) s po kapkách přidával do ochlazeného (0 °C) roztoku 1-acetyl-6-methoxy-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin (0,9 g) v dichloromethanu (75 ml). Po míchání 18 hodin se reakční směs nalila do vody a extrahovala ethylacetátem. Organická vrstva se promyla vodou, 5% vodným roztokem NaHCO_3 a vodou, sušila (MgSO_4) a zkoncentrovala ve vakuu.

Výtěžek: 950 mg

MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 310,2$; HPLC: $R_t = 8,41$ min. (způsob 1)

(e). 1-Acetyl-4-fenyl-6-(4-fenylbenzoyl)oxy-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Acylace 1-acetyl-6-hydroxy-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (10 mg) s 4-bifenylkarbonylchloridem (14 mg) a N,N-diisopropylethylaminem (28 μl) v tetrahydrofuranu (1 ml) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 6.

Výtěžek: 8,2 mg

MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 490,4$; HPLC: $R_t = 12,81$ min. (způsob 1)

Příklad 38

1-Acetyl-6-(terc.-butylacetyl)oxy-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Acylace 1-acetyl-6-hydroxy-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (10 mg) s terc.-butylacetylchloridem (9,0 μl) a N,N-diisopropylethylaminem (28 μl) v tetrahydrofuranu (1 ml) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 6.

Výtěžek: 3,9 mg

M-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 408,4$; HPLC: $R_t = 11,28$ min. (způsob 1)

Příklad 391-Acetyl-6-(cyklopropylmethyl)oxy-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Směs 1-acetyl-6-hydroxy-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (20 mg), uhličitanu cesného (63 mg), tetrabutylamoniumbromidu (29 mg) a chloromethylcyklopropanu (8,4 μ l) v acetonitrilu (1 ml) se míchala 18 hodin při teplotě 50 °C. Reakční směs se zkoncentrovala ve vakuu a zbytek se chromatografoval na silikagelu ve směsi heptan/ethylacetát = 1/0 $\Rightarrow$ 6/4 (obj/obj) jako eluentu.)

Výtěžek: 10 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 364,2$; HPLC: $R_t = 10,73$ min. (způsob 1)

Příklad 401-Acetyl-6-(3-pyridylmethyl)oxy-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Alkylace 1-acetyl-6-hydroxy-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (20 mg) s 3-pikolylochlořidem.HCl (12 mg), uhličitanem cesným (63 mg) a tetrabutylamoniumbromidem (30 mg) v acetonitrilu (1ml) se provedla způsobem, popsáným v příkladu 39.

Výtěžek: 10 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 401,2$; HPLC: $R_t = 8,40$ min. (způsob 1)

Příklad 411-Acetyl-6-ethyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin(a). 1,2-Dihydro-6-ethyl-2,2,4-trimethylchinolin

Skraupova reakce p-ethylanilinu (1,0 g) a jodu (0,34 g) v mesityloxydu (5 ml) se provedla způsobem, popsáným v příkladu 1.

Výtěžek: 800 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 202,2$

(b). 1-Acetyl-6-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Acylace 1,2-dihydro-6-ethyl-2,2,4-trimethylchinolinu (800 mg) s acetylchloridem (3,5 ml) a katalytickým množstvím *N,N*-dimethylaminopyridinu v pyridinu (25 ml) se provedla způsobem, popsáným v příkladu 37.

Výtěžek: 410 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 244,2$

(c). 1-Acetyl-6-ethyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Friedel-Crafts alkylace benzenu (10 ml) s 1-acetyl-6-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinem (410 mg) za přítomnosti $AlCl_3$ (710 mg) se provedla způsobem, popsáným v příkladu 3.

Výtěžek: 407 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 322,4$

Příklad 42

1-Acetyl-6-(1,1'-bifenyl)-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

(a). 1-Acetyl-6-jodo-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Roztok dusitanu sodného (31 mg) se přidal po kapkách do ochlazeného (0 °C) roztoku 1-acetyl-6-amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (128 mg) a kyseliny sírové (82 mg) ve vodě (2 ml). Po míchání 15 minut při pokojové teplotě se přidal roztok jodidu draselného (105 mg). Po míchání 18 hodin se reakční směs nalila do dichloromethanu. Organická vrstva se oddělila a promyla 5% vodným roztokem thiosíranu sodného a vodou, sušila ($MgSO_4$) a zkoncentrovala ve vakuu.

Výtěžek: 160 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 420,0$

(b). 1-Acetyl-6-(1,1'-bifenyl-4-yl)-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Suzuki příčná vazba 1-acetyl-6-jodo-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (20 mg), kyseliny (1,1'-bifenyl-4-yl)borité (28 mg), fluoridu cesného (15 mg), trifenyfosfinu (5 mg) a tris(dibenzylidenaceton)dipaládia(0) (4,5 mg) ve směsi dimethoxyethan/ethanol 4:1 (obj/obj) (5 ml) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 13.

Výtěžek: 16 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 446,4$; HPLC: $R_t = 6,84$ min. (způsob 2)

Příklad 431-Acetyl-6-(4-chlorofenyl)-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Suzuki příčná vazba 1-acetyl-6-jodo-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (20 mg), kyseliny 4-chlorofenylborité (22 mg), fluoridu cesného (15 mg), trifenyfosfinu (5 mg) a tris(dibenzylidenaceton)dipaládia(0) (4,5 mg) ve směsi dimethoxyethan/ethanol 4:1 (obj/obj) (5 ml) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 13.

Výtěžek: 8,6 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 404,4$; HPLC: $R_t = 5,94$ min. (způsob 2)

Příklad 441-Acetyl-6-amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4,7-tetramethylchinolin(a). 1-Acetyl-6-amino-1,2-dihydro-2,2,4,7-tetramethylchinolin

Směs N-Boc-2-methyl-1,4-fenylendiaminu (2,3 g), síranu hořečnatého (6,3 g), 4-terc.-butylcatecholu (100 mg) a jodu (300 mg) v acetonu (15 ml) se míchala 20 hodin při refluxu. Reakční směs se ochladila na pokojovou teplotu a zfiltrovala. Filtrát se zkoncentroval ve vakuu a zbytek se chromatografoval na SiO_2 směsi heptan/ethylacetát = 1/0 $\Rightarrow$ 3/1 (obj/obj) jako eluentu. Produkt, 6-(terc.-butoxykarbonyl)-

amino-1,2-dihydro-2,2,4,7-tetrahydrochinolin, se podrobil acylaci s acetylchloridem (1,0 ml) ve směsi pyridinu (1,0 ml) a toluentu (10 ml). Po míchání 1 hodinu se reakční směs promyla 3% vodným roztokem kyselin citronové a vodou. Organická vrstva se sušila (MgSO_4) a zkoncentrovala ve vakuu. Zbytek se chromatografoval na silikagelu ve směsi heptan/ethylacetát = 1/0 $\Rightarrow$ 3/1 (obj/obj) jako eluentu.

Výtěžek: 350 mg

MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 345,4$

(b). 1-Acetyl-6-amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4,7-tetramethylchinolin

AlCl_3 (266 mg) se přidal do zahřátého (70 °C) roztoku 1-acetyl-6-amino-1,2-dihydro-2,2,4,7-tetramethylchinolinu (100 mg) v benzenu (10 ml). Po 3 hodinách se směs ochladila a zkoncentrovala ve vakuu. Zbytek se rozpustil v ethylacetátu a promyl vodou. Organická vrstva se oddělila, sušila (MgSO_4) a zkoncentrovala ve vakuu. Zbytek se chromatografoval na silikagelu ve směsi heptan/ethylacetát = 1/0 $\Rightarrow$ 3/1 (obj/obj) jako eluentu.

Výtěžek: 75 mg

MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 323,4$

Příklad 45

1-Acetyl-6-(4-fenylbenzoyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4,7-tetramethylchinolin

Acylace 1-acetyl-6-amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4,7-tetramethylchinolinu (20 mg) s 4-bifenylkarbonylchloridem (100 mg) a pyridinem (100 μl) v tetrahydrofuranu (5 ml) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 6.

Výtěžek: 24 mg

MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 503,4$

Příklad 46

1-Acetyl-6-(4-fenylbenzoyl)amino-8-methoxy-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

(a). 1-Acetyl-6-amino-8-methoxy-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Skraupova reakce N-Boc-3-methoxy-1,4-fenylendiaminu (450 mg), síranu hořečnatého (1,0 g), 4-terc.-butylkatecholu (10 mg) a jodu (20 mg) v acetonu (10 ml), acylace produktu acetylchloridem (250 μ l) a pyridinem (250 μ l) v toluenu (10 ml) a následná Friedel-Crafts alkylace AlCl_3 (266 mg) se provedly způsobem, popsaným v příkladu 44.

Výtěžek: 71 mg

MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 339,4$

(b). 1-Acetyl-6-(4-fenylbenzoyl)amino-8-methoxy-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Acylace 1-acetyl-6-amino-8-methoxy-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (20 mg) 4-bifenylnikarbonylchloridem (100 mg) a pyridinem (100 μ l) v tetrahydrofuranu (5 ml) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 6.

Výtěžek: 25 mg

MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 519,4$

Příklad 47

1-Acetyl-6-(2-furoyl)amino-1,2,3,4-tetrahydro-4-toloyl-2,2,4-trimethylchinolin

Acylace 1-acetyl-6-amino-4-toloyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (10 mg) 2-furoylchloridem (8,1 mg) a N,N-diisopropylethylaminem (20 μ l) v tetrahydrofuranu (1 ml) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 6.

Výtěžek: 12 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 417,4$; HPLC: $R_t = 4,90$ min. (způsob 2)

Příklad 48

1-Acetyl-6-(4-fenylbenzoyl)amino-1,2,3,4-tetrahydro-4-toloyl-2,2,4-trimethylchinolin

Acylace 1-acetyl-6-amino-4-toloyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (10 mg) s 4-bifenylkarbonylchloridem (14 mg) a N,N-diisopropylethylaminem (20 μ l) v tetrahydrofuranu (1 ml) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 6.

Výtěžek: 9,3 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 503,4$; HPLC: $R_t = 6,08$ min. (způsob 2)

Příklad 49

1-Acetyl-6-(ethylmalonyl)amino-1,2,3,4-tetrahydro-4-toloyl-2,2,4-trimethylchinolin

Acylace 1-acetyl-6-amino-4-toloyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (10 mg) ethylmalonylchloridem (9,4 mg) a N,N-diisopropylethylaminem (20 μ l) v tetrahydrofuranu (1 ml) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 6.

Výtěžek: 12 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 437,4$; HPLC: $R_t = 4,71$ min. (způsob 2)

Příklad 50

1-Acetyl-6-(3,5-dibromobenzoyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

HATU kondenzace 1-acetyl-6-amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (10 mg) kyselinou 3,5-dibromobenzoovou (10 mg) a N,N-diisopropylethylaminem (22 μ l) v tetrahydrofuranu (1 ml) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 11.

Výtěžek: 15,9 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 470,9$; HPLC: $R_t = 10,11$ min. (způsob 1)

Příklad 51

1-Acetyl-6-(5-bromo-2-methylaminobenzoyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

HATU kondenzace 1-acetyl-6-amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (10 mg) s kyselinou 5-bromo-2-methylaminobenzoovou (8,4 mg) a N,N-diisopropylethylaminem (22 μ l) v tetrahydrofuranu (1 ml) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 11.

Výtěžek: 13,2 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 522,1$; HPLC: $R_t = 8,95$ min. (způsob 1)

Příklad 52

1-Acetyl-6-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Acylace 1-acetyl-6-amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (10 mg) s 3,4,5-trimethoxybenzoylchloridem (12 g) a N,N-diisopropylethylaminem (22 μ l) v tetrahydrofuranu (1 ml) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 6.

Výtěžek: 14,5 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 503,2$; HPLC: $R_t = 11,26$ min. (způsob 1)

Příklad 53

1-Acetyl-6-(3,5-dichloro-2,6-dimethoxybenzoyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

HATU kondenzace 1-acetyl-6-amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (10 mg) kyselinou 3,5-dichloro-2,6-dimethoxybenzoovou (9,0 mg) a N,N-diisopropylethylaminem (22 μ l) v tetrahydrofuranu (1 ml) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 11.

Výtěžek: 15,1 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 541,1$; HPLC: $R_t = 10,92$ min. (způsob 1)

Příklad 54

1-Acetyl-6-(2-acetyloxybenzoyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

HATU kondenzace 1-acetyl-6-amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (10 mg) s kyselinou 2-acetyloxybenzoovou (6,0 mg) a N,N-diisopropylethylaminem (22 μ l) v tetrahydrofuranu (1 ml) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 11.

Výtěžek: 1,1 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 471,2$; HPLC: $R_t = 14,35$ min. (způsob 1)

Příklad 55

1-Acetyl-6-(2-acetamido-5-bromobenzoyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

HATU kondenzace 1-acetyl-6-amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (10 mg) s kyselinou 2-acetamido-5-bromobenzoovou (6,0 mg) a N,N-diisopropylethylaminem (22 μ l) v tetrahydrofuranu (1 ml) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 11.

Výtěžek: 2,3 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 530,2$; HPLC: $R_t = 12,01$ min. (způsob 1)

Příklad 56

1-Acetyl-6-(5-bromo-2-N,N-dimethylkarbamoylbenzoyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

HATU kondenzace 1-acetyl-6-amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (10 mg) kyselinou 5-bromosalicylovou (8,0 mg) a N,N-diisopropylethylaminem (22 μ l) v tetrahydrofuranu (1 ml) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 11.

Výtěžek: 3,0 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 580,2$; HPLC: $R_t = 12,53$ min. (způsob 1)

Příklad 57

1-Acetyl-6-(2-[4-toloyloxy]benzoyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

HATU kondenzace 1-acetyl-6-amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethyl-chinolinu (10 mg) s kyselinou 2-[4-toloyloxy]bezoovou (8,0 mg) a N,N-diisopropyl-ethylaminem (22 μ l) v tetrahydrofuranu (1 ml) se provedla způsobem, uvedeným v příkladu 11.

Výtěžek: 8,0 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 519,4$; HPLC: $R_t = 13,11$ min. (způsob 1)

Příklad 58

1-Acetyl-6-(2-methylsulfonyloxybenzoyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

(a) 1-Acetyl-6-(2-methoxybenzoyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Acylace 1-acetyl-6-amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (0,60 g) s 2-methoxybenzoylchloridem (1,0 g) a N,N-diisopropylethylaminem (1,7 ml) v tetrahydrofuranu (60 ml) se provedla způsobem, uvedeným v příkladu 6.

Výtěžek: 0,65 g

MS-ESI: $[M+H]^+ = 443,4$

(b) 1-Acetyl-6-(2-hydroxybenzoyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Do roztoku 1-acetyl-6-(2-methoxybenzoyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (0,64 g) v dichlormethanu (40 ml) s po kapkách přidával BBr₃ (0,69 ml). Po míchání 4 hodiny se analýzou TLC indikovala úplná konverze. Do reakční směsi se přidala voda a míchání pokračovalo 15 minut. Směs se promyla 5% vodným roztokem NaHCO₃ a vodou. Organická vrstva se sušila (MgSO₄) a zkoncentrovala ve vakuu. Výsledný produkt se použil bez dalšího čištění.

Výtěžek: 0,62 g

MS-ESI: [M+H]⁺ = 429,4

(c) 1-Acetyl-6-(2-methylsulfonyloxybenzoyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Sulfonylace 1-acetyl-6-(2-hydroxybenzoyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (12 mg) s methylsulfonylchloridem (6,5 µl) se provedla v pyridinu (1 ml). Po míchání 16 hodiny analýza TLC ukázala konverzi na produkt. Směs se zkoncentrovala, zbytek se rozpustil v dichlormethanu a promyl vodou. Organická vrstva se sušila (Na₂SO₄) a zkoncentrovala ve vakuu. Surový produkt se čistil silikagelovou chromatografickou kolonou. Eluent: směs heptan/ethylacetát = 8/2 (obj/obj).

Výtěžek: 8,0 mg

MS-ESI: [M+H]⁺ = 507,4; HPLC: R_t = 5,03 min. (způsob 2)

Příklad 59

1-Acetyl-6-(2-[3,5-dimethylisoxazol-4-sulfonyl]oxybenzoyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Sulfonylace 1-acetyl-6-(2-hydroxybenzoyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (20 mg) s 3,5-dimethylisoxazol-4-sulfonylchloridem (27 mg) v pyridinu (2 ml) se provedla způsobem, uvedeným v příkladu 58.

Výtěžek: 14 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 588,4$; HPLC: $R_t = 14,46$ min. (způsob 1)

Příklad 60

1-Acetyl-6-(2-methoxykarbonylethylkarbonyloxybenzoyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Acylace 1-acetyl-6-(2-hydroxybenzoyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (20 mg) s 3-karbomethoxypropionylchloridem (14 mg) a N,N-diisopropylethylaminem (40 μ l) v tetrahydrofuranu (2 ml) se provedla způsobem, uvedeným v příkladu 6.

Výtěžek: 21,4 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 543,6$; HPLC: $R_t = 6,98$ min. (způsob 1)

Příklad 61

1-Acetyl-6-(2-[5-methylisoxazol-3-karbonyl]oxybenzoyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Acylace 1-acetyl-6-(2-hydroxybenzoyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (15 mg) s 5-methylisoxazol-3-karbonylchloridem (10 mg) a N,N-diisopropylethylaminem (30 μ l) v tetrahydrofuranu (1 ml) se provedla způsobem, uvedeným v příkladu 6.

Výtěžek: 4,0 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 538,4$; HPLC: $R_t = 9,84$ min. (způsob 1)

Příklad 62

1-Acetyl-6-(2-[2-oxazolidinon-5-methyl]oxybenzoyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinon

Alkylace 1-acetyl-6-(2-hydroxybenzoyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (20 mg) s 5-chloromethyl-2-oxazolidinonem (7 mg), uhličitánem cesným (63 mg) a tetrabutylamoniumbromidem (30 mg) v acetonitrilu (1 ml) se provedla způsobem, uvedeným v příkladu 39.

Výtěžek: 25 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 542,4$; HPLC: $R_t = 8,21$ min. (způsob 1)

Příklad 63

1-Acetyl-6-(2-[morfolino-4-karbonyl]oxybenzoyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Acylace 1-acetyl-6-(2-hydroxybenzoyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (15 mg) s morfolino-4-karbonylchloridem (12 μ l) a N,N-diisopropylethylaminem (30 μ l) v tetrahydrofuranu (1 ml) se provedla způsobem, uvedeným v příkladu 6.

Výtěžek: 5,4 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 542,4$; HPLC: $R_t = 10,02$ min. (způsob 1)

Příklad 64

1-Acetyl-6-(2-fenylaminobenzoyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

HATU kondenzace 1-acetyl-6-amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (15 mg) s kyselinou N-fenylantranilovou (21 mg) a N,N-diisopropylethylaminem (33 μ l) v tetrahydrofuranu (1 ml) se provedla způsobem, uvedeným v příkladu 11.

Výtěžek: 5,8 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 504,4$; HPLC: $R_t = 13,42$ min. (způsob 1)

Příklad 65

1-Acetyl-6-(2-pyrrolidon-N-ethylkarbonyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

(a). 1-Acetyl-6-akryloylamino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Acylace 1-acetyl-6-amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (0,12 g) s akryloylchloridem (39 μ l) a N,N-diisopropylethylaminem (0,21 ml) v tetrahydrofuranu (10 ml) se provedla způsobem, uvedeným v příkladu 6.

Výtěžek: 0,13 g

MS-ESI: $[M+H]^+ = 363,2$

(b). 1-Acetyl-6-(2-pyrrolidon-N-ethylkarbonyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Do směsi 2-pyrrolidonu (19 mg) a NaH (18 mg, 60% v oleji) v THF (1 ml) se přidal 1-acetyl-6-akryloylamino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin (8 mg) v THF (1 ml). Po míchání 18 hodin analýza TLC ukázala konverzi na produkt. Směs se zředila ethylacetátem a promyla vodou, 0,5 N HCl a vodou. Organická vrstva se sušila (Na_2SO_4) a zkoncentrovala ve vakuu. Čištění se provedlo silikagelovou chromatografickou kolonou za použití směsi heptan/ethylacetát = 8/2 $\Rightarrow$ 1/1 (obj/obj) jako eluentu.

Výtěžek: 4,6 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 448,4$; HPLC: $R_t = 4,51$ min. (způsob 2)

Příklad 661-Acetyl-6-(ethoxyethoxyethylkarbonyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Michaelova adice 2-ethoxyethanolu (19 mg) a 1-acetyl-6-akryloylamino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (8 mg) v THF (1 ml) se provedla způsobem, uvedeným v příkladu 65.

Výtěžek: 1,0 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 453,4$; HPLC: $R_t = 5,03$ min. (způsob 2)

Příklad 671-Acetyl-6-(2-pyrrolidon-N-methoxykarbonylmethylkarbonyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Kondenzace N-hydroxymethyl-2-pyrrolidonu (22 mg) a 1-acetyl-6-(hydroxykarbonylmethylkarbonyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (15 mg) za působení HATU (29 mg) a N,N-diisopropylethylaminu (33 μ l) v tetrahydrofuranu (2 ml) se provedla způsobem, uvedeným v příkladu 11.

Výtěžek: 4,6 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 478,4$; HPLC: $R_t = 5,53$ min. (způsob 2)

Příklad 681-Acetyl-6-(*terc.*-butylkarbamoyl-N-[2-ethoxy]karbonylmethylkarbonyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Kondenzace *terc.*-butyl-N-(2-hydroxyethyl)karbamatu (29 μ l) a 1-acetyl-6-(hydroxykarbonylmethylkarbonyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (15 mg) za působení HATU (29 mg) a N,N-diisopropylethylaminu (33 μ l) v tetrahydrofuranu (2 ml) se provedla způsobem, uvedeným v příkladu 11.

Výtěžek: 11 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 538,4$; HPLC: $R_t = 5,32$ min. (způsob 2)

Příklad 69

1-Acetyl-6-(2-furylmethoxykarbonylmethylkarbonyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Kondenzace furfurylalkoholu (17 μ l) a 1-acetyl-6-(hydroxykarbonylmethylkarbonyl)-amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (15 mg) za působení HATU (29 mg) a N,N-diisopropylethylaminu (33 μ l) v tetrahydrofuranu (2 ml) se provedla způsobem, uvedeným v příkladu 11.

Výtěžek: 7,1 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 475,4$; HPLC: $R_t = 5,30$ min. (způsob 2)

Příklad 70

1-Acetyl-6-(cyklopropylmethylaminomethylkarbonyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Alkylace cyklopropylmethylaminu (4 μ l) s 1-acetyl-6-(bromoacetyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinem (10 mg) a N,N-diisopropylethylaminem (13 μ l) v dichloromethanu (1 ml) se provedla způsobem, uvedeným v příkladu 29.

Výtěžek: 6,8 mg

MS-ESI: $[M+H]^+ = 535,6$; HPLC: $R_t = 6,29$ min. (způsob 2)

Příklad 71

1-Acetyl-4-(2-methoxyfenyl)-6-(4-fenylbenzoyl)amino-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

(a). 1-Acetyl-6-(-fenylbenzoyl)amino-1,2-dihydro-2,2,4-trimethylchinolin

1-Acetyl-6-(*terc.*-butoxykarbonyl)amino-1,2-dihydro-2,2,4-trimethylchinolin (1,0 g) se rozpustil ve směsi kyselina trifluoroctová/ CH_2Cl_2 (1/1, obj/obj, 25 ml) a směs se

míchala 2 hodiny. Reakční směs se zkoncentrovala ve vakuu, zředila ethylacetátem a promyla 5% vodným roztokem NaHCO_3 . Organická vrstva se oddělila, sušila (MgSO_4) a zkoncentrovala. Zbytek se rozpustil v CH_2Cl_2 (25 ml), přidal se N,N-diisopropylethylamin (5,2 ml) a 4-fenylbenzoylchlorid (2,0 g) a směs se míchala 16 hodin. Směs se zkoncentrovala a chromatografovala na silikagelu ve směsi heptan/ethylacetát = 1/0 $\Rightarrow$ 0/1 (obj/obj) jako eluentu.

Výtěžek: 0,63 g

MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 411,2$

- (b). 1-Acetyl-4-(2-methoxyfenyl)-6-(4-fenylbenzoyl)amino-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin a 1-acetyl-4-(4-methoxyfenyl)-6-(4-fenylbenzoyl)amino-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Friedel-Crafts alkylace anisolu (25 ml, uložená na molekulárním síti 3 Å) s 1-acetyl-6-(4-fenylbenzoyl)amino-1,2-dihydro-2,2,4-trimethylchinolinem (0,50 g) za přítomnosti AlCl_3 (0,50 g) se provedla způsobem, popsaným v příkladu 3. Čištěním silikagelovou chromatografií (eluent: heptan/ethylacetát = 1/0 $\Rightarrow$ 0/1, obj/obj) se získal derivát substituovaný 2-methoxyfenyl a jako menší množství produktu a derivát substituovaný 4-methoxyfenyl jako větší množství produktu.

Výtěžek: 46 mg

MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 518,0$ (2-methoxyfenyl)

Výtěžek: 0,20 g

MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 518,1$ (4-methoxyfenyl)

Příklad 72

1-Acetyl-4-(4-hydroxyfenyl)-6-(4-fenylbenzoyl)amino-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin

Do ochlazeného roztoku (0 °C) 1-acetyl-4-(4-methoxyfenyl)-6-(4-fenylbenzoyl)amino-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (0,46 g) v CH_2Cl_2 se za atmosféry dusíku přidal BBr_3 . Úplné konverze se dosáhlo po míchání 3 hodiny při pokojové teplotě. Směs se ochladila, přidával se 1M NaOH, dokud se nedosáhlo bazické hodnoty pH,

následně se přidal ethylacetát a směs se okyselila 1M HCl. Organická vrstva se oddělila, sušila (MgSO_4) a zkoncentrovala. Zbytek se chromatografoval na silikagelu ve směsi heptan/ethylacetát = 1/0 $\Rightarrow$ 0/1 (obj/obj) jako eluentu.

Výtěžek: 0,13 g

MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 504,0$

Příklad 73

1-Acetyl-6-(5-methylnikotinoyl)amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethyl-chinolin

Kondenzace 1-acetyl-6-amino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolinu (0,10 g) s kyselinou 5-methylnikotonovou (0,13 g) za působení HATU (0,18 g) a N,N-diisopropylethylaminu (0,28 ml) v dichloromethanu (2 ml) se provedla způsobem, uvedeným v příkladu 11.

Výtěžek: 0,12 g

MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 427,0$

Příklad 74

Bioaktivita CHO-FSH *in vitro*

Aktivita FSH sloučenin se testovala ve vaječnickových buňkách čínského křečka (CHO) se stabilně trasfektovaným lidským receptorem FSH a pomocně trasfektovaných responzivním prvkem cAMP (CRE) / promotor, který řídí expresi reportérového genu luciferázy světlušek. Vazba ligandu na Gs - vázaný receptor FSH má za následek zvýšení cAMP, který obratem indukuje zvýšení transaktivace reportérového konstraktu luciferázy. Signál luciferázy se kvantifikoval za použití luminiscenčního čítače. Pro testované sloučeniny se vypočítaly hodnoty EC_{50} (koncentrace testované sloučeniny, která způsobuje polovinu maximální (50%) stimulace). Pro tento účel se použil softwarový program GraphPad PRISM, verze 3.0 (GraphPad software Inc., SanDiego).

Sloučeniny všech příkladů měly aktivitu (EC_{50}) menší než 10^{-5} M. Sloučeniny příkladů 1, 6-13, 15, 16, 21-24, 30, 36, 37, 45, 48, 50-53, 55, 57, 58, 61, 63 a 64 měly hodnotu EC_{50} menší než 10^{-7} M.

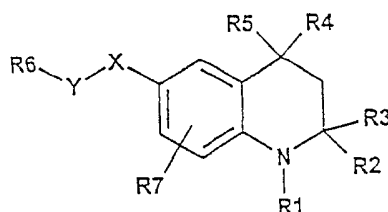
Zastupuje:

19.02.04

2004-2

Patentové nároky

1. Tetrahydrochinolinový derivát podle vzorce (I)



nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, kde

R^1 je formyl, (1-6C)alkylkarbonyl nebo (1-6C)alkylsulfonyl;

R^2 a R^3 jsou H nebo (1-4C)alkyl;

R^4 je fenyl, případně substituovaný jedním nebo více substituenty, zvolenými ze skupin hydroxy, amino, halogen, nitro, trifluoromethyl, kyano, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkinyl, (1-4C)alkoxy, (1-4C) (di)alkylamino;

R^5 je (1-4C)alkyl;

Y-X je C(O)-O, S(O)₂-O, NHC(O)-O, NHC(S)-O, OC(O)-O, vazba-O, C(O)-NH, S(O)₂-NH, NHC(O)-NH, NHC(S)-NH, OC(O)-NH, vazba-NH, NH-C(O), O-C(O), NH-S(O)₂ nebo O-S(O)₂ nebo X-Y je vazba;

R^6 je H, s výjimkou pro Y-X je vazba, trifluoromethyl, (1-6C)alkyl, 1- nebo 2-adamantyl(1-4C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkinyl, (3-9C)heteroaryl, (3-6C)cykloalkyl, (2-6C)heterocykloalkyl, (1-4C)alkylthio(1-4C)alkyl, (6-10C)aryl(1-4C)alkyl, (3-9C)heteroaryl(1-4C)alkyl, (3-6C)cykloalkyl-(1-4C)alkyl, (2-6C)heterocykloalkyl(1-4C)alkyl, R^8, R^9 -aminokarbonyl-(1-4C)alkyl, R^8, R^9 -amino(1-4C)alkyl, R^8 -oxykarbonyl(1-4C)alkyl, R^8 -oxy(1-4C)alkyl, R^8 -karbonyl(1-4C)alkyl nebo (6-10C)aryl, zatímco pokud (6-10C)aryl je fenyl, fenyl může být substituován

skupinou hydroxy, amino, halogen, nitro, trifluoromethyl, kyano, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkinyl, (1-4C)alkoxy, (1-4C)(di)alkylamino, (6-10C)aryl, (6-10C)aryloxy, (6-10C)aryl(1-4C)alkoxy, (3-9C)heteroaryl, (3-9C)heteroaryloxy, (3-9C)heteroaryl(1-4C)alkoxy, (1-4C)alkylkarbonylamino, (1-4C)alkylkarbonyloxy, (3-6C)cykloalkylkarbonyloxy, (1-4C)alkoxykarbonyl(1-4C)alkylkarbonyloxy, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkylkarbonyloxy, (6-10C)arylkarbonyloxy, (3-9C)heteroarylkarbonyloxy, (1-4C)alkylsulfonyloxy, (6-10C)arylsulfonyloxy, (3-9C)heteroarylsulfonyloxy, (1-4C)(di)alkylkarbamoyl, (6-10C)(di)arylkarbamoyl, (2-6C)heterocykloalkylkarbamoyl, (6-10C)(di)arylamino, (3-6C)cykloalkyl, (3-6C)cykloalkyl(1-4C)alkyl, (2-6C)heterocykloalkyl nebo (2-6C)heterocykloalkyl(1-4C)alkyl,

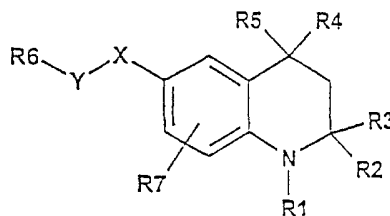
a zatímco všechny skupiny aryl a heteroaryl ve skupině R^6 mohou být případně substituované jedním nebo více substituenty, zvolenými ze skupiny hydroxy, amino, halogen, nitro, trifluoromethyl, kyano, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkinyl, (1-4C)alkoxy nebo (1-4C)(di)alkylamino,

R^7 je H, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, halogen, trifluoromethyl, kyano, nitro, hydroxyl; a

R^8 a/nebo R^9 je H, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkinyl, (6-10C)aryl, (3-9C)heteroaryl, (6-10C)aryl(1-4C)alkyl, (3-9C)heteroaryl(1-4C)alkyl, (3-6C)cykloalkyl(1-4C)alkyl, (2-6C)heterocykloalkyl(1-4C)alkyl, (1-4C)(di)alkylamino(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylthio(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylkarbonylamino(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxykarbonyl(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxykarbonylamino(1-4C)alkyl, (3-6C)cykloalkyl, (2-6C)heterocykloalkyl nebo R^8 a R^9 se mohou spojit do (2-6C)heterocykloalkylového kruhu,

pro použití k léčebnému účelu.

2. Tetrahydrochinolinový derivát podle vzorce (I)



nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, kde

R^1 je formyl, (1-6C)alkylkarbonyl nebo (1-6C)alkylsulfonyl;

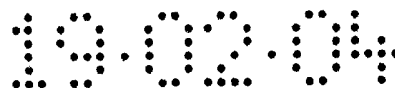
R^2 a R^3 jsou H nebo (1-4C)alkyl;

R^4 je fenyl, případně substituovaný jedním nebo více substituenty, zvolenými ze skupin hydroxy, amino, halogen, nitro, trifluoromethyl, kyano, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkinyl, (1-4C)alkoxy, (1-4C)-(di)alkylamino;

R^5 je (1-4C)alkyl;

$Y-X$ je $C(O)-O$, $S(O)_2-O$, $NHC(O)-O$, $NHC(S)-O$, $OC(O)-O$, vazba- O , $C(O)-NH$, $S(O)_2-NH$, $NHC(O)-NH$, $NHC(S)-NH$, $OC(O)-NH$, vazba- NH , $NH-C(O)$, $O-C(O)$, $NH-S(O)_2$ nebo $O-S(O)_2$ nebo $X-Y$ je vazba;

R^6 je H, s výjimkou pro $X-Y$ je vazba, trifluoromethyl, (1-6C)alkyl, 1-nebo 2-adamantyl(1-4C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkinyl, (3-9C)heteroaryl, (3-6C)cykloalkyl, (2-6C)heterocykloalkyl, (1-4C)alkylthio(1-4C)alkyl, (6-10C)aryl(1-4C)alkyl, (3-9C)heteroaryl(1-4C)alkyl, (3-6C)cykloalkyl-(1-4C)alkyl, (2-6C)heterocykloalkyl(1-4C)alkyl, R^8, R^9 -aminokarbonyl-(1-4C)alkyl, R^8, R^9 -amino(1-4C), R^8 -oxykarbonyl(1-4C)alkyl, R^8 -oxy-(1-4C)alkyl, R^8 -karbonyl(1-4C)alkyl nebo (6-10C)aryl, zatímco když (6-10C)aryl je fenyl, může být fenyl případně substituován skupinou hydroxy, amino, halogen, nitro, trifluoromethyl, kyano, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkinyl, (1-4C)alkoxy, (1-4C)(di)alkylamino,



(6-10C)aryl, (6-10C)aryloxy, (6-10C)aryl(1-4C)alkoxy, (3-9C)heteroaryl, (3-9C)heteroaryloxy, (3-9C)heteroaryl(1-4C)alkoxy, (1-4C)alkylkarbonylamino, (1-4C)alkylkarbonyloxy, (3-6C)cykloalkylkarbonyloxy, (1-4C)-alkoxykarbonyl(1-4C)alkylkarbonyloxy, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkylkarbonyloxy, (6-10C)arylkarbonyloxy, (3-9C)heteroarylkarbonyloxy, (1-4C)alkylsulfonyloxy, (6-10C)arylsulfonyloxy, (3-9C)heteroarylsulfonyloxy, (1-4C)(di)alkylkarbamoyl, (6-10C)(di)arylkarbamoyl, (2-6C)heterocykloalkylkarbamoyl, (6-10C)(di)arylamino, (3-6C)cykloalkyl, (3-6C)cykloalkyl(1-4C)alkyl, (2-6C)heterocykloalkyl nebo (2-6C)heterocykloalkyl(1-4C)alkyl,

a zatímco všechny skupiny aryl a heteroaryl ve skupině R^6 mohou být případně substituované jedním nebo více substituenty, zvolenými ze skupin hydroxy, amino, halogen, nitro, trifluoromethyl, kyano, (1-4C)-alkyl, (2-4C)-alkenyl, (2-4C)alkinyl, (1-4C)alkoxy nebo (1-4C)(di)alkylamino;

R^7 je H, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, halogen, trifluoromethyl, kyano, nitro, hydroxyl; a

R^8 a/nebo R^9 je H, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkinyl, (6-10C)aryl, (3-9C)heteroaryl, (6-10C)aryl(1-4C)alkyl, (3-9C)heteroaryl(1-4C)alkyl, (3-6C)cykloalkyl(1-4C)alkyl, (2-6C)heterocykloalkyl(1-4C)alkyl, (1-4C)-(di)alkylamino(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylthio(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylkarbonylamino(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxykarbonyl(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxykarbonylamino(1-4C)alkyl, (3-6C)cykloalkyl, (2-6C)heterocykloalkyl nebo R^8 a R^9 mohou být spojeny do (2-6C)-heterocykloalkylového kruhu s podmínkou, že derivát není 1-acetyl-6-benzoylamino-4-(4-methylfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin, 1-acetyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4,6-tetramethylchinolin, 1-acetyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4,6,8-pentamethylchinolin, 1-acetyl-6-methoxy-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin, 1-acetyl-6-trifluoroacetylamino-4-(4-methylfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin, 1-acetyl-6-trifluoroacetylamino-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4-trimethylchinolin, 1-acetyl-4-(4-chlorofenyl)-1,2,3,4-



tetrahydro-2,2,4,6-tetramethylchinolin a 1-acetyl-4-(4-bromofenyl)-
1,2,3,4-tetrahydro-2,2,4,6-tetramethylchinolin.

3. Tetrahydrochinolinový derivát podle nároku 2, kde
Y-X je C(O)-NH, OC(O)-NH nebo C(O)-O.
4. Tetrahydrochinolinový derivát podle nároku 2 nebo 3, kde
Y-X je C(O)-NH.
5. Tetrahydrochinolinový derivát podle nároků 2 až 4, kde
R¹ je (1-4C)alkylkarbonyl.
6. Tetrahydrochinolinový derivát podle nároků 2 až 5, kde
R², R³ a R⁵ jsou nezávisle (1-4C)alkyl.
7. Tetrahydrochinolinový derivát podle nároků 2 až 6, kde
R⁶ je (6-10C)aryl, (3-9C)heteroaryl, (6-10C)aryl(1-4C)alkyl nebo (3-9C)-
heteroaryl(1-4C)alkyl, zatímco když (6-10C)aryl je fenyl, může být fenyl
případně substitován skupinou hydroxy, amino, halogen, nitro, trifluoro-
methyl, kyano, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkinyl, (1-4C)alkoxy,
(1-4C)(di)alkylamino, (6-10C)aryl, (6-10C)aryloxy, (6-10C)aryl(1-4C)-
alkoxy, (3-9C)heteroaryl, (3-9C)hetero- aryloxy, (3-9C)heteroaryl(1-4C)-
alkoxy, (1-4C)alkylkarbonylamino, (1-4C)alkyl- karbonyloxy, (3-6C)-
cykloalkylkarbonyloxy, (1-4C)alkoxykarbonyl(1-4C)alkylkarbonyloxy,
(1-4C)alkoxy(1-4C)alkylkarbonyloxy, (6-10C)arylkarbonyloxy, (3-9C)-
heteroarylkarbonyloxy, (1-4C)alkylsulfonyloxy, (6-10C)arylsulfonyloxy,
(3-9C)heteroarylsulfonyloxy, (1-4C)(di)alkylkarbamoyl, (6-10C)(di)aryl-
karbamoyl, (2-6C)heterocykloalkylkarbamoyl, (6-10C)(di)arylamino,

(3-6C)-cykloalkyl, (3-6C)cykloalkyl(1-4C)alkyl, (2-6C)heterocykloalkyl nebo (2-6C)- heterocykloalkyl(1-4C)alkyl,

a zatímco všechny skupiny aryl a heteroaryl ve skupině R^6 mohou být případně substituované jedním nebo více substituenty, zvolenými ze skupin hydroxy, amino, halogen, nitro, trifluoromethyl, kyano, (1-4C)-alkyl, (2-4C)- alkenyl, (2-4C)alkinyl, (1-4C)alkoxy nebo (1-4C)(di)alkyl-amino.

8. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle některého z nároků 2 až 7 a farmaceuticky přijatelné pomocné látky.
9. Použití sloučeniny podle některého z nároků 2 až 8 nebo její farmaceuticky přijatelné soli pro výrobu léčiva pro regulaci plodnosti.

Zastupuje: