



(19) **HU**

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
Magyar Szabadalmi Hivatal

(11) Lajstromszám: **226 535**

(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 96 03262**

(22) A bejelentés napja: **1995. 05. 23.**

(40) A közzététel napja: **1997. 07. 28.**

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2009. 03. 30.**

(51) Int. Cl.: **C07D 215/52** (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/EP 95/02000

(87) A nemzetközi közzétételi szám: **WO 9532948**

(30) Elsőbbségi adatok:

MI94A001099 1994. 05. 27. IT

MI95A000494 1995. 03. 14. IT

(72) Feltalálók:

Farina, Carlo, Baranzate/Milánó (IT);

Giardina, Giuseppe Arnaldo Maria,

Baranzate/Milánó (IT);

Grugni, Mario, Baranzate/Milánó (IT);

Raveglia, Luca Francesco, Baranzate/Milánó (IT)

(73) Jogosult:

GlaxoSmithKline S.p.A., Verona (IT)

(74) Képvisező:

Derzsi Katalin, S. B. G. & K. Szabadalmi

Ügyvivői Iroda, Budapest

(54)

**Tachykinin NK3 receptor antagonist hatású kinolinszármazékok,
e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények, és alkalmazásuk**

(57) Kivonat

A találmány az N-(α -etil-benzil)-2-fenil-3-hidroxi-4-kinolinkarboxamid vagy sója vagy szolvátja és (S)-N-(α -etil-benzil)-2-fenil-3-hidroxi-4-kinolinkarboxamid vagy sója vagy szolvátja.

A találmány kiterjed a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre, illetve azok hatóanyagként történő alkalmazására, gyógyszerkészítmények előállításánál.

HU 226 535 B1

A találmány új kinolinszármazékokra, az azokat tartalmazó gyógyszerkészítményekre, és a vegyületek alkalmazására vonatkozik. Közlelebbről, a találmány szerinti vegyületek az N-(α -etil-benzil)-2-fenil-3-hidroxi-4-kinolinkarboxamid vagy sója vagy szolvátja.

Az emlős Neurokinin B (NKB) peptid a Tachykinin (TK) peptidcsaládba tartozik, amely ezenkívül magában foglalja még az úgynevezett P Anyagot (Substance P; SP) és a Neurokinin A-t (NKA). Farmakológiai és molekuláris biológiai bizonyítékok alapján a korábbiakban már megállapították, hogy a TK receptornak három altípusa van (NK₁, NK₂ és NK₃), amelyek közül az NKB elsődlegesen az NK₃ receptorhoz kapcsolódik, bár kisebb affinitással felismeri a két másik receptort is [Maggi et al., *J. Auton. Pharmacol.*, 13, 23–93 (1993)].

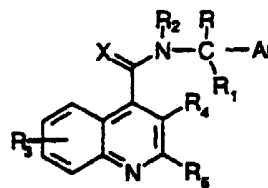
Szelektív peptid NK₃ receptor antagonisták már ismertek [Drapeau, *Regul. Pept.*, 31, 125–135 (1990)]; a peptid NK₃ receptor agonistákkal kapcsolatos vizsgálatok eredményei arra utalnak, az NKB az NK₃ receptor aktiválásának révén kulcsfontosságú szerepet játszik a légúti, bőr-, gerincgagy és a nigro-striatalis anyagcsere-folyamatok neuralis inputjának modulációjában [Myers and Udem, *J. Physiol.*, 470, 665–679 (1993); Cointure et al., *Regul. Peptides*, 46, 426–429 (1993); McCarson and Krause, *J. Neurosci.*, 14 (2), 712–720 (1994); valamint Arenas et al., *J. Neurosci.*, 11, 2332–2338 (1991)].

Ugyanakkor azonban az ismert antagonisták, peptidszerű jellegük miatt metabolikus szempontból túlságosan labilisak ahhoz, hogy a gyakorlatban alkalmazható gyógyszerészeti hatóanyagokként felhasználhatók legyenek.

Felismertük a szelektív, nem peptid NK₃ antagonistáknak egy olyan, új osztályát, amelynek tagjai lényegesen stabilabbak, mint az ismert, peptid NK₃ receptor antagonisták, és tényleges gyógyászati felhasználást nyerhetnek az olyan rendellenességek kezelésében, amilyenek például a következők: pulmonalis rendellenességek [asztma, krónikus obstrukciós pulmonalis betegségek (chronic obstructive pulmonary diseases; COPD), légúti hiperreaktivitás, köhögés], neurogén gyulladás és központi idegrendszeri rendellenességek (Parkinson-betegség, mozgási rendellenességek, anxiózis és pszichózis). Ezeket a rendellenességeket a továbbiakban összefoglalóan primer rendellenességekként említjük.

A találmány szerinti új NK₃ antagonisták ezenkívül gyógyászati felhasználást nyerhetnek, amennyiben alkalmazhatók hatóanyagként például a következő rendellenességek kezelésére és/vagy megelőzésében: konvulzív rendellenességek (például epilepszia), vese-rendellenességek, incontinentia urinae, szemgyulladás, gyulladással járó fájdalom, étkezési rendellenességek (élelmiszerfelvétel-gátlás), allergiás rhinitis, neurodegeneratív rendellenességek (például Alzheimer-betegség), psoriasis, Huntington-betegség, valamint depresszió (az ebben a felsorolt rendellenességeket nevezzük a továbbiakban összefoglaló néven szekunder rendellenességekként) szolgáló gyógyszerkészítmények előállításához.

Az említett NK₃ antagonisták az (I) általános képletű vegyületek



(I)

– amelyek képletében

Ar jelentése adott esetben szubsztituált fenil-, naftil- vagy 5–7 szénatomos cikloalkadienilcsoport, vagy adott esetben szubsztituált, monociklusos vagy kondenzált gyűrűs, aromás jellegű, 5–12 gyűrűatomot és a gyűrűben vagy a gyűrűkben legfeljebb négy, a kén-, oxigén- és nitrogénatom közül kiválasztott heteroatomot tartalmazó heterociklusos csoport;

R jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1–8 szénatomos alkilcsoport, 3–7 szénatomos cikloalkilcsoport, 4–7 szénatomos cikloalkil-alkil-csoport, adott esetben szubsztituált fenil- vagy fenil-(1–6 szénatomos alkil)-csoport, adott esetben szubsztituált öttagú, legfeljebb négy, az oxigén- és nitrogénatom közül kiválasztott heteroatomot tartalmazó heteroaromás csoport, 1–6 szénatomos hidroxil-alkil-csoport, 1–6 szénatomos amino-alkil-csoport, 1–6 szénatomos alkil-amino-alkil-csoport, di(1–6 szénatomos alkil)-amino-alkil-csoport, 1–6 szénatomos acil-amino-alkil-csoport, 1–6 szénatomos alkoxi-alkil-csoport, 1–6 szénatomos alkil-karbonil-csoport, karboxics csoport, 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, (1–6 szénatomos alkoxi)-karbonil-(1–6 szénatomos alkil)-csoport, karbamoil-csoport, 1–6 szénatomos alkil-amino-karbonil-csoport, di(1–6 szénatomos alkil)-amino-karbonil-csoport, 1–6 szénatomos halogén-alkil-csoport, vagy egy, az Ar csoportra ciklizált $-(CH_2)_p-$ általános képletű csoport, amelyben p értéke 2 vagy 3;

R₁ és R₂ jelentése azonosan vagy egymástól különbözően, egymástól függetlenül hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1–6 szénatomos alkilcsoport, vagy együtt egy $-(CH_2)_n-$ általános képletű csoportot képez, amelyben n értéke 3, 4 vagy 5; vagy

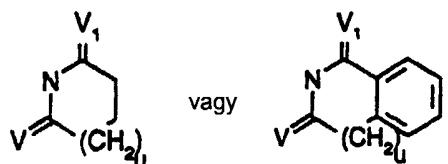
R₁ és R₂ együtt egy $-(CH_2)_q-$ általános képletű csoportot képez, amelyben q értéke 2, 3, 4 vagy 5;

R₃ és R₄ jelentése azonosan vagy egymástól különbözően, egymástól függetlenül hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos alkenilcsoport, arilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxycsoport, hidroxycsoport, halogénatom, nitrocs csoport, cianocsoport, karboxycsoport, karboxamidocsoport, szulfonamidocsoport, 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, trifluor-metil-csoport, acil-oxi-csoport, ftálimidocso-

port, aminocsoport, mono- vagy di(1–6 szénatomos alkil)-amino-csoport, $-O(CH_2)_r-NT_2$ általános képletű csoport, amelyben

r értéke 2, 3 vagy 4, és

T jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy a szomszédos nitrogénatommal együtt egy



általános képletű csoportot képez, amelyben V és V_1 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy oxigénatom, és

u értéke 0, 1 vagy 2;

$-O(CH_2)_s-OW_2$ általános képletű csoport, amelyben s értéke 2, 3 vagy 4, és

W jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;

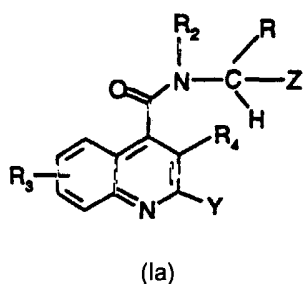
hidroxi-alkil-csoport, amino-alkil-csoport, mono- vagy dialkil-amino-alkil-csoport, acil-amino-csoport, alkil-szulfonil-amino-csoport, amino-acil-amino-csoport, mono- vagy dialkil-amino-acil-amino-csoport; és egyidejűleg legfeljebb négy R_3 szubsztituens lehet jelen a kinolinmagon; vagy

R_4 az aromás R_5 csoportra ciklizálva egy $-(CH_2)_t-$ általános képletű csoportot képez, amelyben t értéke 1, 2 vagy 3;

R_5 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1–6 szénatomos alkilcsoport, 3–7 szénatomos cikloalkilcsoport, 4–7 szénatomos cikloalkil-alkil-csoport, vagy adott esetben szubsztituált, monociklusos vagy kondenzált gyűrűs, aromás jellegű, 5–12 gyűrűatomot és a gyűrűben vagy a gyűrűkben legfeljebb négy, a kén-, oxigén- és nitrogénatom közül kiválasztott heteroatomot tartalmazó heterociklusos csoport;

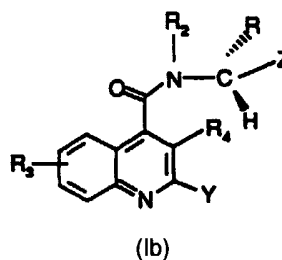
X jelentése oxigén-, kénatom vagy $=N-C\equiv N$ képletű csoport – vagy a vegyületnek egy szolvátja vagy sója.

A fentiek szerinti (I) általános képletű vegyületek egyik előnyös alcsoportját az (Ia) általános képletű vegyületek alkotják,



amelyek képletében R, R_2 , R_3 és R_4 jelentése az (I) általános képletnél meghatározott, Y és Z jelentése azonosan vagy egymástól eltérően, megegyezik az (I) általános képletnél meghatározott Ar jelentésével.

Az (Ia) általános képletű vegyületeknek egy különösen előnyös csoportját alkotják azok az (Ib) általános képletű vegyületek,



amelyekben az R csoport lefelé, míg a hidrogénatom felfelé néz.

A fenti vegyületek közül a jelen találmány szerinti oltalmi igény a következőkre terjed ki:

N-(α -etil-benzil)-2-fenil-3-hidroxi-4-kinolinkarboxamid vagy sója vagy szolvátja, és (S)-N-(α -etil-benzil)-2-fenil-3-hidroxi-4-kinolinkarboxamid vagy sója vagy szolvátja.

Az (I) általános képletű vegyületek vagy sóik vagy szolvátjaik előnyösen gyógyszerészetileg elfogadható formában vagy lényegében tiszta formában vannak. Gyógyszerészetileg elfogadható forma alatt – egyebek mellett – az olyan készítményeket értjük, amelyekben szokásos gyógyszerészeti adalék anyagok, például hígítók és hordozók mellett a hatóanyag gyógyszerészetileg elfogadható tisztaságban van jelen, ugyanakkor a kompozíció nem tartalmaz semmilyen olyan anyagot, amely normál dózismennyiségek esetén toxikus volna.

A lényegében tiszta forma a szokásos gyógyszerészeti adalék anyagok nélkül legalább 50%, előnyösen 75%, még előnyösebben 90%, és még ennél is előnyösebben 95% mennyiségben tartalmazza az (I) általános képletű vegyületet, illetve ennek sóját vagy szolvátját.

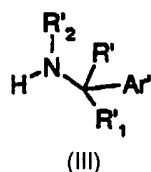
Az egyik előnyös gyógyszerészetileg elfogadható formának a kristályos forma felel meg (ebbe a körbe tartozónak tekintjük a gyógyszerkészítmények ilyen formáit is). A sók és a szolvátok esetében a további ionos és oldószerkomponenseknek is nem toxikus jellegűeknek kell lenniük.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sóinak példái közé tartoznak a hagyományos gyógyszerészeti savakkal képezett savaddíciós sók. Ilyen gyógyszerészetileg elfogadható savak – egyebek mellett – például a következők: maleinsav, hidrogén-klorid, hidrogén-bromid, foszforsav, ecetsav, 50 fumársav, szalicilsav, citromsav, tejsav, mandulasav, borkősav, borostyánkősav, benzoésav, aszkorbinsav és metánszulfonsav.

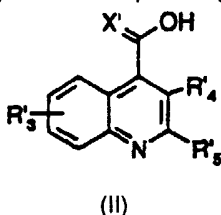
Az (I) általános képletű vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható szolvátjai közé tartoznak – egyebek mellett – például a hidrátok.

Az (I) általános képletű vegyületek legalább egy aszimmetriacentrummal rendelkeznek, így a vegyületek egynél több sztereoizomer formában létezhetnek. A találmány magában foglalja az összes ilyen formát és ezek keverékeit, köztük a racémátokat.

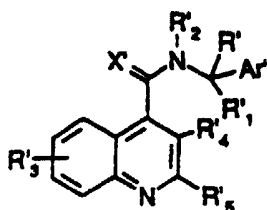
Az (I) általános képletű vegyületek előállítása során egy (III) általános képletű vegyületet



– amelynek képletében R', R'1, R'2 és Ar' jelentése az előbbi sorrendnek megfelelően azonos az (I) általános képletnél meghatározott R, R1, R2 és Ar jelentésével, illetve R, R1, R2 és Ar szubsztituenssé átalakítható csoport – egy (II) általános képletű vegyülettel



– amelynek képletében R'3, R'4, R'5 és X' jelentése az előbbi sorrendnek megfelelően azonos az (I) általános képletnél meghatározott R3, R4, R5 és X jelentésével, illetve R3, R4, R5 és X szubsztituenssé átalakítható csoport – vagy ennek egy aktív származékával reagáltunk, és így egy (Ic) általános képletű vegyületet



nyerünk, majd kívánt esetben a következő lépések közül végrehajtunk egy vagy több lépést:

(a) ahol R', R'1–R'5, Ar' és X' jelentése eltér R, R1–R5, Ar és X jelentésétől, az R', R'1–R'5, Ar' és X' szubsztituenszt átalakítjuk a megfelelő R, R1–R5, Ar és X szubsztituenssé, és így egy (I) általános képletű vegyületet nyerünk;

(b) ahol R', R'1–R'5, Ar' és X' jelentése azonos R, R1–R5, Ar és X jelentésével, az R, R1–R5, Ar és X szubsztituenszt átalakítjuk egy másik R, R1–R5, Ar és X szubsztituenssé, és így egy (I) általános képletű vegyületet nyerünk;

(c) az előállított (Ic) általános képletű vegyülettel sót és/vagy szolvátot képezünk.

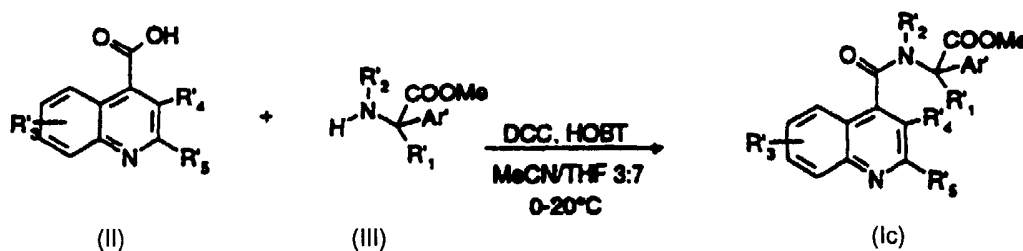
A (II) általános képletű vegyületek alkalmas aktív származékai közé tartoznak a savhalogenidek (előnyösen savkloridok), a savazidok és a savanhidridek. Ugyancsak alkalmas aktív származék egy, a sav és egy alkil-klor-formiát közötti reakcióval kialakított vegyes anhidrid is. További alkalmas aktív származékok – egyebek mellett – például a következők: aktivált észterek, például egy ciano-metil-észter, fenil-tio-észter, *p*-nitro-fenil-észter, *p*-nitro-fenil-tio-észter, 2,4,6-triklór-fenil-észter, pentafluor-fenil-észter, N-hidroxi-ftálimido-észter, N-hidroxi-piperidinil-észter, N-hidroxi-szukcinimid-észter és N-hidroxi-benzo-triazolil-észter. A karboxicsoprot egy karbodiimid vagy N,N'-karbonil-diimidazol alkalmazásával is aktiválható.

Például az ezen a területen jártas szakember számára jól ismert, standard eljárások szerint a (III) általános képletű vegyületek kapcsolását a következőknek megfelelően hajthatjuk végre:

(a) a (III) általános képletű vegyületet szervesen vagy szerves bázis jelenlétében, alkalmas aprotikus oldószerben, például N,N-dimetil-formamidban, –70 °C és 50 °C közötti hőmérséklet-tartományban (előnyösen –10 °C és 20 °C közötti hőmérséklet-tartományban) egy savkloriddal kapcsoljuk;

(b) a (III) általános képletű vegyületet a maximális hozam elérése és a racemizációs folyamatok [Synthesis, 453 (1972)] elkerülése érdekében egy alkalmas kondenzálószer, például N,N'-karbonil-diimidazol (CDI) vagy egy karbodiimid, például dicitklohexil-karbodiimid vagy N-[(dimetil-amino)-propil]-N'-etil-karbodiimid és N-hidroxi-benzo-triazol (HOBT) jelenlétében, aprotikus oldószerben, például 1:9–7:3 térfogatarányú acetonitril/tetrahidrofuran oldószerkeletben, –70 °C és 50 °C közötti hőmérséklet-tartományban (előnyösen –10 °C és 25 °C közötti hőmérséklet-tartományban) reagáltatjuk a savval (lásd az 1. reakcióvázlatot);

1. reakcióvázlat



(c) a (III) általános képletű vegyületet alkalmas aprotikus oldószerben, például metilén-dikloridban, –70 °C és 50 °C közötti hőmérséklet-tartományban (előnyösen –20 °C és 20 °C közötti hőmérséklet-tartományban) a savból és egy alkil-klor-formiáttól (például

izopropil-klor-formiáttól) *in situ* előállított vegyes anhidriddel reagáltatjuk.

Hangsúlyozni kívánjuk, hogy az alkalmas szubsztituenssek interkonverziójával egy (Ic) általános képletű vegyület átalakítható egy (I) általános képletű vegyület-

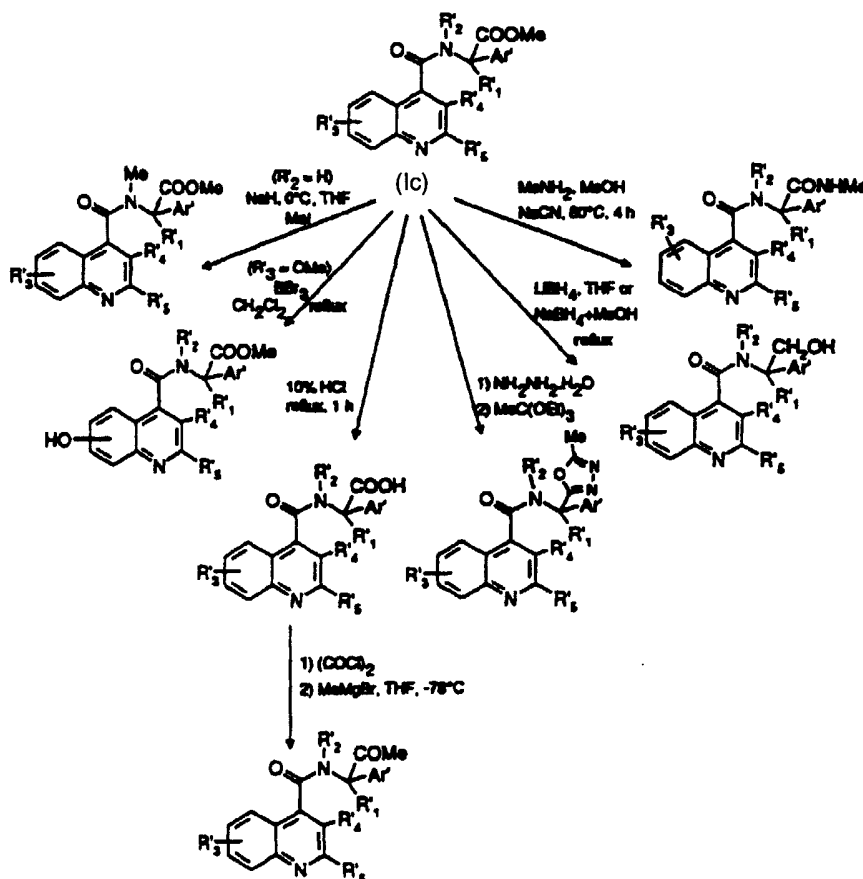
té, illetve egy (I) általános képletű vegyület átalakítható egy másik (I) általános képletű vegyületté. Ennek megfelelően bizonyos (I) és (Ic) általános képletű vegyületek hasznos intermedierek lehetnek más, itt leírt vegyületek előállításai eljárásaiban.

Például ha R'_2 jelentése hidrogénatom, szokásos amid-alkilezési eljárásokkal [Zabicky, *The chemistry of amides*, Interscience, London, 749 (1970)] átalakítható alkilcsoportot jelentő R_2 szubsztituenssé. Amennyiben X' jelentése oxigénatom, az X' szubsztituens standard tioamidképző reagensekkel, például foszfor(V)-szulfid-dal [Chem. Rev., 61, 45 (1961); vagy Angew. Chem., 78, 517 (1966)] vagy Lawesson-reagenssel [Tetrahedron, 41, 5061 (1985)] átalakítható kénatomot jelentő X szubsztituenssé. Ha Ar' vagy R'_5 jelentése metoxycsoporttal szubsztituált fenilcsoport, Lewis-savakkal, például bór-bromiddal [Synthesis, 249 (1983)] vagy ásványi savakkal, például hidrogén-bromiddal vagy hidrogén-joddal végzett standard demetilizési eljárások útján a szubsztituens átalakítható hidroxycsoporttal szubsztituált fenilcsoportot jelentő Ar' vagy R'_5 szubsztituenssé. Amennyiben R jelentése alkoxi-karbonil-csoport, például metoxi-karbonil-csoport, a szubsztituens átalakítható más jelentésű R csoporttá: például egy megfelelő alkohollal, 20 °C és 120 °C közötti hőmérséklet-tartományban végzett átészterezéssel például etoxi-karbonil-csoporttá; savas vagy lúgos közegben végzett hidrolizissal karboxycsoporttá; ammóniával, primer aminnal vagy tercier-aminnal metanol oldószerben, 10 °C és 120 °C kö-

zötti hőmérséklet-tartományban, adott esetben katalitikus mennyiségű nátrium-cianid jelenlétében [J. Org. Chem., 52, 2033 (1987)] vagy trimetil-alumínium [(CH₃)₃Al] alkalmazásával [Tetrahedron Letters, 48, 4171 (1977)] végzett transzamidálással amino-karbonil-, alkil-amino-karbonil- vagy dialkil-amino-karbonil-csoporttá; szelektív fémhidrides redukcióval, például lítium-bór-hidrides redukcióval [Tetrahedron, 35, 567 (1979)] vagy nátrium-bór-hidrides redukcióval tetrahydrofuran/metanol oldószerkeletben [Bull. Chem. Soc. Japan, 57, 1948 (1984); vagy Synth. Commun., 12, 463 (1982)] hidroximetil-csoporttá; savkloridképzéssel, majd tetrahydrofuran oldószerben, -78 °C és 30 °C közötti hőmérséklet-tartományban alkil-magnézium-halogenidekkel végzett reakcióval [Tetrahedron Letters, 4303 (1979)], illetve magnézium-klorid vagy lítium-klorid jelenlétében alkil-kadmium-halogenidekkel vagy dialkil-kadmiummal végzett reakcióval [J. Org. Chem., 47, 2590 (1982)] alkil-karbonil-csoporttá. Amennyiben R' jelentése metoxi-karbonil-csoport, ezt átalakíthatjuk egy szubsztituált heteroaromás gyűrűvé, például egy oxadiazollá [J. Med. Chem., 34, 2726 (1991)].

A 2. reakcióvázlat összefoglalja néhány, a fentiekben ismertetett eljárás lényegét; a reakciók során egy olyan, (I) vagy (Ic) általános képletű vegyületet, amelyben X' jelentése oxigénatom, R' jelentése metoxi-karbonil-csoport, valamint Ar' és R'_1 – R'_5 jelentése az (I) általános képletnél meghatározott, átalakítunk egy másik (I) általános képletű vegyületté.

2. reakcióvázlat

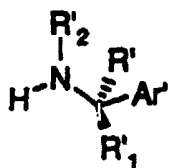


Az (I) általános képletű vegyületek megfelelő szerves vagy ásványi savakkal végzett reakcióval átalakíthatók gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóikká.

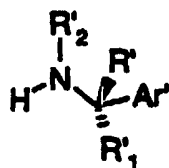
Az (I) általános képletű vegyületek szolvátjait a megfelelő oldószerből végzett kristályosítással vagy átkristályosítással állíthatjuk elő. Például a hidrátokat vízes oldatokból, illetve víztartalmú, szerves oldószeres oldatokból végzett kristályosítással vagy átkristályosítással állíthatjuk elő.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyszerészetileg nem elfogadható sói és szolvátjai intermediereként használhatóak a gyógyszerészetileg elfogadható sók vagy szolvátok előállításában. Ennek megfelelően a találmány szerinti vegyületek sói és szolvátjai is a találmány részét képezik.

Amint azt a fentiekben már említettük, az (I) általános képletű vegyületek egyenél több sztereoizomer formában létezhetnek. Az előállításukra szolgáló eljárás során racemátokat és enantiomeresen tiszta formákat egyaránt előállítunk. A tiszta enantiomerek előállítása érdekében enantiomeresen tiszta, (III'd) vagy (III'e) általános képletű primer vagy szekunder aminokat

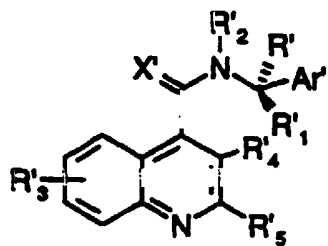


(III'd)

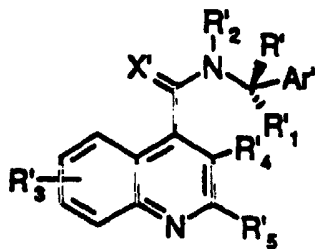


(III'e)

reagáltatunk a (II) általános képletű vegyületekkel, és így (I'd) vagy (I'e) általános képletű vegyületeket



(I'd)

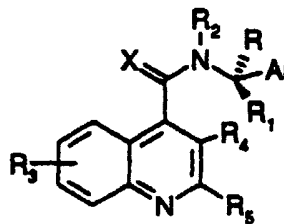


(I'e)

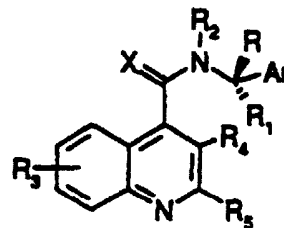
nyerünk.

Az (I'd) vagy (I'e) általános képletű vegyületeket ezt követően a fentiekben ismertetett konverziós eljárások

alkalmazásával átalakíthatjuk a megfelelő (I'd) vagy (I'e) általános képletű vegyületté.



(I'd)



(I'e)

A (II) általános képletű vegyületek ismert származékok, illetve ismert kiindulási anyagokból, eljárások alkalmazásával egyszerűen előállíthatók.

Például az olyan (II) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében X' jelentése oxigénatom, valamint R'3, R'4 és R'5 jelentése hidrogénatom, a következő szakirodalmi helyeken írják le: Pfizinger, J. Prakt. Chem., 38 582 (1882); és Pfizinger, J. Prakt. Chem., 56, 293 (1897). Az olyan (II) általános képletű vegyületek, amelyek képletében X' jelentése oxigénatom, valamint R'3 és R'4 jelentése hidrogénatom, és R'5 jelentése 2-piridilcsoport, a következő szakirodalmi helyen kerültek ismertetésre: Risaliti, Ric. Scient., 28, 561 (1958). Az olyan (II) általános képletű vegyületek, amelyek képletében X' jelentése oxigénatom, valamint R'3 és R'4 jelentése hidrogénatom, és R'5 jelentése 2-, 3- és 4-klór-fenil-, valamint 3,4-diklór-fenil-csoport, a következő szakirodalmi helyen kerültek ismertetésre: Brown *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 68, 2705 (1946).

Az olyan (II) általános képletű vegyületek, amelyek képletében X' jelentése oxigénatom, valamint R'3 és R'4 jelentése hidrogénatom, és R'5 jelentése 4-metoxifenil-csoport, a következő szakirodalmi helyen kerültek ismertetésre: Ciusa and Luzzatto, Gazz. Chim. Ital., 44, 64 (1914). Az olyan (II) általános képletű vegyületek, amelyek képletében X' jelentése oxigénatom, valamint R'3 és R'4 jelentése hidrogénatom, és R'5 jelentése 3-(trifluor-metil)-fenil-csoport, a következő szakirodalmi helyen kerültek ismertetésre: Shargier and Lalezari, J. Chem. Eng. Data, 8, 276 (1963). Az olyan (II) általános képletű vegyületek, amelyek képletében X' jelentése oxigénatom, valamint R'3 és R'4 jelentése hidrogénatom, és R'5 jelentése 4-fluor-fenil-csoport, a következő szakirodalmi helyen kerültek ismertetésre: Bu Hoi *et al.*, Rec. Trav. Chim., 68, 781. (1949). Az olyan (II) általános képletű vegyületek, amelyek képletében X' jelentése oxigénatom, valamint R'3 és R'4 jelentése hidrogénatom, és R'5 jelentése 4-metil-fenil-csoport, a kö-

vetkező szakirodalmi helyen kerültek ismertetésre: Prevost *et al.*, *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 258, 954 (1964). Az olyan (II) általános képletű vegyületek, amelyek képletében X' jelentése oxigénatom, valamint R'₃ és R'₄ jelentése hidrogénatom, és R'₅ jelentése 4-bróm-fenil-csoport, a következő szakirodalmi helyen kerültek ismertetésre: Nicolai *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.*, 27, 977 (1992). Az olyan (II) általános képletű vegyületek, amelyek képletében X' jelentése oxigénatom, valamint R'₄ és R'₅ jelentése hidrogénatom, és R'₃ jelentése 6-metilcsoport, a következő szakirodalmi helyen kerültek ismertetésre: Buchmann and Howton, *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 2718 (1946). Az olyan (II) általános képletű vegyületek, amelyek képletében X' jelentése oxigénatom, valamint R'₄ és R'₅ jelentése hidrogénatom, és R'₃ jelentése 8-nitrocsoport, a következő szakirodalmi helyen kerültek ismertetésre: Buchmann *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 380 (1947). Az olyan (II) általános képletű vegyületek, amelyek képletében X' jelentése oxigénatom, R'₄ jelentése hidrogénatom, R'₃ jelentése 6-klóratom, és R'₅ jelentése 4-klór-fenil-csoport, a következő szakirodalmi helyen kerültek ismertetésre: Lutz *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 1813 (1946). Az olyan (II) általános képletű vegyületek, amelyek képletében X' jelentése oxigénatom, R'₃ és R'₄ jelentése hidrogénatom, és R'₅ jelentése 2-tiazolilcsoport, a következő szabadalmi dokumentumban kerültek ismertetésre: 112 776. számú európai szabadalmi bejelentés. Az olyan (II) általános képletű vegyületek, amelyek képletében X' jelentése oxigénatom, R'₃ jelentése 8-(trifluor-metil)-csoport, R'₄ jelentése hidrogénatom, és R'₅ jelentése fenil-, 2- és 4-fluor-fenil-, 3,4-diklór-fenil- és 4-metoxi-fenil-csoport, a következő szakirodalmi helyen kerültek ismertetésre: Nicolai *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.*, 27, 977 (1992). Az olyan (II) általános képletű vegyületek, amelyek képletében X' jelentése oxigénatom, R'₃ jelentése 6-brómatom, R'₄ jelentése hidrogénatom, és R'₅ jelentése fenil- és 4-fluor-fenil-csoport, a következő szakirodalmi helyen kerültek ismertetésre: Nicolai *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.*, 27, 977 (1992). További (II) általános képletű vegyületek leírása található a következő szabadalmi dokumentumokban: 3 721 222 számú német szövetségi köztársasági szabadalmi bejelentés, valamint 384 313 számú európai szabadalmi bejelentés.

A (III), (III'd) és (III'e) általános képletű vegyületek a kereskedelemben megvásárolhatók, illetve ismert kiindulási anyagokból, ismert eljárások alkalmazásával egyszerűen előállíthatók [például az olyan (III) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R' jelentése alkoxi-karbonil-csoport, R'₁ és R'₂ jelentése hidrogénatom, és Ar' jelentése az (I) általános képletű vegyületeknél meghatározott, a következő szakirodalmi helyen kerültek ismertetésre: Liebig's Ann. der Chemie, 523, 199 (1936)].

A standard tesztekben az (I) általános képletű vegyületek NK₃ receptor antagonistá aktivitása azt mutatta, hogy a találmány szerinti vegyületek mind a fentiekben meghatározott primer rendellenességek, mind pedig a fentiekben meghatározott szekunder rendellenes-

ségek kezelésében eredményes gyógyászati felhasználást nyerhetnek. Annak felismerése, hogy az NK₃ receptor antagonisták gyógyászati felhasználhatók a szekunder rendellenességek kezelésére, új eredmény, így a vegyületek ilyen alkalmazása mint gyógyszerkészítmény hatóanyagai, szintén a találmány részét képezi. Az NK₃ receptor antagonisták felhasználhatók egy, a szekunder rendellenességek bármelyikének kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

A találmány tárgyát képezi továbbá egy olyan gyógyszerkészítmény is, amely N-(α -etil-benzil)-2-fenil-3-hidroxi-4-kinolinkarboxamidot vagy sóját vagy szolvátját és (S)-N-(α -etil-benzil)-2-fenil-3-hidroxi-4-kinolinkarboxamidot vagy sóját vagy szolvátját, valamint egy gyógyszerészeti elfogadható hordozót tartalmaz.

Ugyancsak a találmány tárgyát képezi a találmány szerinti vegyületet vagy gyógyszerészeti elfogadható sóját vagy szolvátját tartalmazó gyógyszerkészítmény is.

Egy ilyen gyógyszerkészítményt úgy állíthatunk elő, hogy egy találmány szerinti vegyületet összekeverünk egy megfelelő hordozóval. A készítmény szokásos módon hígítót, kötőanyagot, töltőanyagot, szétosztást elősegítő szert, ízesítőszeret, színezőanyagot, kenőanyagot (lubrikánst) és/vagy tartósítószeret is tartalmazhat.

Ezeket a vivőanyagokat annak megfelelően alkalmazhatjuk, ahogyan azt a különféle betegségek kezelésére szolgáló ismert hatóanyagok kompozícióinak előállítása során tesszük.

Előnyösen a találmány szerinti gyógyszerkészítmények egységdózisformában, illetve humán gyógyászati vagy állatgyógyászati felhasználásra alkalmassá tett formában vannak. Például a készítmények a betegségek kezelésére szolgáló szerként, írott vagy nyomtatott használati utasítással ellátott csomag formájában lehetnek.

A találmány szerinti vegyületek számára meghatározott alkalmas dózistartomány függ az alkalmazott konkrét vegyülettől és a beteg állapotától. Ezenkívül a dózistartományt befolyásolja – egyebek mellett – például az abszorpcióképesség, valamint a beadás gyakorisága és módja.

A találmány szerinti vegyületeket bármely beadási módra alkalmas kompozíciókká formálhatjuk. A formálás során a vegyületeket egységdózisformává, illetve olyan formává alakítjuk, amelyeket a humán beteg egyetlen dózisként be tudja adni magának. Előnyösen a kompozíciók orális, rectalis, helyi (topikális), parenteralis, intravénás vagy intramuszkuláris beadásra alkalmasak. A készítményeket úgy is megtervezhetjük, hogy a hatóanyag felszabadulása lassú legyen, azaz a kompozíció időben elnyújtott hatást fejtson ki.

A találmány szerinti kompozíciók például tabletták, kapszulák, ostyák, fiolák, porok, granulák, gyögcukorkák, helyreállítható porok, illetve folyékony készítmények, például oldatok vagy szuszpenziók, továbbá kúpok formájában lehetnek.

Például az orális beadásra alkalmas kompozíciók – egyebek mellett – a következő, szokásos vivőanyag-

kat tartalmazhatják: kötőanyagok, például cukorszirup, akácmézga, zselatin, szorbit, tragakantmézga vagy poli(vinil-pirrolidon); töltőanyagok, például laktóz, cukor, kukoricakeményítő, kalcium-foszfát, szorbit vagy glicin; tablettázólubrikánsok, például magnézium-sztearát; szétesést elősegítő szerek, például keményítő, poli(vinil-pirrolidon), nátrium-keményítő-glikolát vagy mikrokristályos cellulóz; valamint gyógyszerészetileg elfogadható beállítószerke, például nátrium-lauril-szulfát.

A szilárd kompozíciókat hagyományos keverési, töltési, tablettázási stb. eljárások alkalmazásával állíthatjuk elő. A nagy mennyiségű töltőanyag alkalmazásával elkészített kompozíciók esetén a hatóanyag egyenletes eloszlása érdekében a keverési műveleteket ismételten is végrehajthatjuk. Amennyiben a készítmény tablettá, por vagy gyógycukorka formájában van, felhasználhatunk bármely, a szilárd gyógyszerkészítmények formálása során alkalmazható hordozót, például magnézium-sztearátot, keményítőt, glükózt, laktózt, szacharózt, rizszisztet és krétát. A tablettákat a szokásos gyógyszerészeti gyakorlatban jól ismert módszerek alkalmazásával bevonhatjuk; ilyen szempontból különösen előnyösek a bélben oldódó bevonatok. A kompozíciók lenyelhető kapszulák, például a hatóanyagot és kívánt esetben hordozót vagy egyéb vivőanyagokat tartalmazó zselatinkapszulák formájában is lehetnek.

Az orális beadásra szolgáló folyékony kompozíciók például emulziók, szirupok vagy elixírek lehetnek, illetve előállíthatók olyan száraz termékek formájában is, amelyekből a beadásra kész kompozíció vízzel vagy egyéb alkalmas vivőanyaggal állítható helyre közvetlenül a felhasználást megelőzően. A folyékony kompozíciók – egyebek mellett – például a következő, hagyományos adalék anyagokat tartalmazhatják: szuszpendálószerke, például szorbit, cukorszirup, metil-cellulóz, zselatin, (hidroxil-etil)-cellulóz, (karboxi-metil)-cellulóz, alumínium-sztearátgél, hidrogénezett étkezési zsírok; emulgeálószerke, például lecitin, szorbitán-monooleát vagy akácmézga; vizes vagy nem vizes vivőanyagok, köztük étkezési olajok, például mandulaolaj, frakcionált kókuszdíóolaj, olajos észterek, például gliceril-észterek, vagy propilén-glikol, etil-alkohol, gliceril, víz vagy fiziológiás nátrium-klorid-oldat; tartósítószerke, például metil- vagy propil-4-hidroxil-benzoát vagy szorbinsav; és kívánt esetben hagyományos ízesítőanyagok és színezőszerke.

A találmány szerinti vegyületeket beadhatjuk az orális utatól eltérő úton is. A szokásos gyógyszerészeti gyakorlatnak megfelelően a készítményeket előállíthatjuk például rectalis beadásra alkalmas kúpok formájában is. A kompozíciókat elkészíthetjük ezenkívül injektálható formákban is, például egy gyógyszerészetileg elfogadható folyadékkal, így steril, pirogénmentes vízzel vagy egy parenterálisan elfogadható olajjal vagy folyadékkeverékekkel alkotott vizes vagy nem vizes oldatként, szuszpenzióként vagy emulzióként. A folyadék bakteriosztatikus szereket, antioxidánsokat vagy egyéb tartósítószerkeket, puffereket vagy az oldatot a vérrel izotó-

niássá alakító oldott anyagokat, sűrítőszerkeket, szuszpendálószerkeket vagy egyéb, gyógyszerészetileg elfogadható adalék anyagokat is tartalmazhat. Az ilyen készítményeket vagy egységdózisformában, például ampullákban, egyszer használatos injekciós eszközökben állítjuk elő, vagy pedig többszörös dózisformában, amilyen például egy olyan palack, amelyből részletenként vesszük ki a megfelelő adagot. Előállíthatunk olyan, szilárd formákat vagy koncentrátumokat is, amelyekből később állítjuk elő az injektálható formát.

A találmány szerinti vegyületeket inhalációval is beadhatjuk, például nasalis vagy oralis úton. Az ilyen típusú beadást egy olyan spray-készítmény alkalmazásával végezhetjük el, amely egy találmány szerinti vegyületet és egy alkalmas hordozót, például egy szénhidrogén-hajtógázt tartalmaz; a hordozóban a például egy szénhidrogén-hajtógázt tartalmaz; a hordozóban a hatóanyag adott esetben szuszpendált formában van.

Az előnyös spray-készítmények a vegyület mikronizált részecskéit tartalmazzák egy felületaktív anyaggal, oldószerrel kombinálva; a szuszpendált részecskék kiülepedésének megakadályozása érdekében diszpergálószerke is alkalmazhatunk. A vegyület részecskemérete előnyösen körülbelül 2 mikrométer és körülbelül 10 mikrométer közötti értékű.

A találmány szerinti vegyületek további beadási módjai közé tartozik a transzdermális bejuttatás, amelynek során egy bőrtapaszkészítményt alkalmazunk. Az egyik előnyös készítmény a találmány szerinti vegyületet egy, a bőrhez tapadó, nyomásérzékeny ragasztóanyagban diszpergálva tartalmazza; a hatóanyag a ragasztószerből a bőrön keresztül diffundál a beteg szervezetébe. A perkután abszorpció konstans sebességének biztosítása érdekében a szakterületen ismert nyomásérzékeny ragasztóanyagokat, például természetes gumit vagy szilikonumit alkalmazhatunk.

Amint azt a fentiekben már említettük, a vegyület hatásos dózisa függ az alkalmazott konkrét vegyülettől, a beteg állapotától, valamint a beadás gyakoriságától és a beadási módtól. Egy egységdózis általában 20–1000 mg, előnyösen 30–500 mg, különösen előnyösen 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 vagy 500 mg hatóanyagot tartalmaz. A kompozíciót naponként egy vagy több alkalommal, például naponként két, három vagy négy alkalommal adhatjuk be, és a teljes napi dózis egy 70 kg testtömegű felnőtt ember esetén körülbelül 100 mg és körülbelül hatóanyagot is tartalmazhat, és az ilyen egységdózisokat több alkalommal beadva érjük el a fentiekben megadott napi teljes dózist.

A találmány szerinti eljárással végzett beadás esetén semmilyen el nem fogadható toxikus effektus nem várható a találmány szerinti vegyületek alkalmazásakor.

A találmány magában foglalja a találmány szerinti vegyületek vagy sóik vagy szolvátjai alkalmazását hatóanyagként pulmonális rendellenességek, így asztma, krónikus obstrukciós pulmonalis betegségek (LOPD), légúti hiperaktivitás, köhögés, bőr-rendellenességek, így viszketés, például atopikus dermatitisz, és bőrpattanások és kifakadás; neurogén gyulladás és CNS

rendellenességek, mint Parkinson-kór, mozgási rendellenességek, anxiousus és pszichózis kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállításához.

A találmány magában foglalja továbbá a találmány szerinti vegyületek vagy sóik vagy szolvátjaik alkalmazását hatóanyagként konvulzív rendellenességek, mint epilepszia; vese rendellenességek, incontinentia urinae; szemgyulladás, gyulladáshoz fájdalom; étkezési rendellenességek, például élelmiszerfelvétel-gátlás, allergiás rhinitis; neurodegeneratív betegségek, például Alzheimer-betegség, valamint depresszió kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállításához.

A találmány szerinti vegyületeknek mint NK_3 ligandoknak az aktivitását annak alapján határozzuk meg, hogy milyen mértékben képesek gátolni a radioizotóposan jelzett NK_3 ligandoknak $[^{125}I]$ -[Me-Phe⁷]-NKB vagy $[^3H]$ -Senktide) a tengerimalac és humán NK_3 receptorokhoz történő kötődését [Renzetti *et al.*, *Neuropeptide*, 18, 104–114 (1991); Buell *et al.*, *FEBS*, 229 (1), 9095 (1992); Chung *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 198 (3), 967–972 (1994)]. Az alkalmazott kötési vizsgálatok lehetővé teszik, hogy meghatározzuk az egyedi vegyület IC_{50} -értékét, azaz a vegyület azon koncentrációjának az értékét, amely ahhoz szükséges, hogy egyensúlyi állapotban a $[^{125}I]$ -[Me-Phe⁷]-NKB-nek vagy a $[^3H]$ -Senktide-nek az NK_3 receptorhoz történő kötődése 50%-kal csökkenjen. A kötési vizsgálatok során az IC_{50} -értékeket minden egyes tesztelt vegyület esetén 2–5 külön-külön, duplikátumban vagy triplikátumban végzett kísérlet eredményének átlagaként nyertük. A leghatásosabb találmány szerinti vegyületek 1 nM és 1000 nM közötti IC_{50} -értékeket mutatnak. Például a tengerimalac cortex membránokban végzett $[^3H]$ -Senktide helyettesítés során a 22., 47., 48. és 85. példa szerinti vegyületek – az előbbi sorrendnek megfelelően – 5,6, 8,8, 12,0 és 4,8 K_i (nM) értékeket mutattak (n=3). A találmány szerinti vegyületek NK_3 antagonistáknak az aktivitását annak alapján határoztuk meg, hogy a vegyületek milyen mértékben képesek gátolni a tengerimalac ileum [Maggi *et al.*, *Br. J. Pharmacol.*, 101, 996–1000 (1990)] és az izolált nyúl iris sphincter izom [Hall *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, 199, 9–14 (1991)] senktide-indukált kontrakcióját, illetve a humán NK_3 receptorok által mediált kalciumion-mobilizációt [Mochizuki *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 269, 9651–9658 (1994)]. Az *in vitro* tengerimalac és a nyúl funkciós vizsgálatok során minden egyes tesztelt vegyület esetén 3–8 külön végzett kísérletből nyert átlagos K_B -értéket nyertünk, ahol K_B az egyedi vegyület azon koncentrációját jelenti, amely ahhoz kell, hogy a senktide koncentráció-válaszreakció görbéjében kétszeres jobb oldali irányú eltolódást nyerjünk. A humán receptor funkciós vizsgálat lehetővé teszi az egyedi vegyület azon koncentrációjának a meghatározását, amely ahhoz szükséges, hogy az agonista NKB által indukált kalciumion-mobilizáció 50%-kal csökkenjen (IC_{50}). Ebben a vizsgálatban a találmány szerinti vegyületek antagonistákként viselkednek. A találmány szerinti vegyületeknek a betegségek

kezelésében várható terápiás hatékonyságát rágcsáló betegségmodellek alkalmazásával becsülhetjük meg.

A találmány szerinti vegyületek előállítását a következőkben példák kapcsán szemléltetjük. A jelen bejelentésben igényelt N-(α -etil-benzil)-2-fenil-3-hidroxi-4-kinolinkarboxamidot a 17. példa mutatja be, a többi példát referenciapéldaként adjuk meg.

A következő intermedier példák a köztitermékek előállítását, míg a példák a találmány szerinti vegyületek előállítását mutatják be. A példák megfelelő vegyületek jellemzőit az 1–6. táblázatban foglaljuk össze.

1. intermedier példa

2-Fenil-4-(klór-karbonil)-kinolin

15 11,7 ml (136,3 mmol) oxalil-dikloridot feloldottunk 150 ml metilén-dikloridban. Az oldatot $-10\text{ }^\circ\text{C}$ hőmérsékletre hűtöttük, majd részletekben hozzáadtunk 20 g (80,2 mmol) kereskedelmi forgalomban megvásárolható 2-fenil-4-kinolinkarbonsavat. A reakciókeveréket egy

20 éjszakán keresztül szobahőmérsékleten állni hagytuk, majd szárazra pároltuk. Ennek eredményeként a címvegyületet 22 g mennyiségben nyertük, amelyet további tisztítás nélkül használtunk fel.

$C_{16}H_{10}ClNO$

25 $MT=267,76$.

2. intermedier példa

2-Fenil-7-metoxi-4-kinolinkarbonsav

30 5 g (28,2 mmol) 6-metoxi-izatin, 4 ml (33,8 mmol) acetofenont és 5,2 g (92,6 mmol) kálium-hidroxidot összekevertünk 22,9 ml abszolút etanollal, majd a szuszpenziót 42 órán keresztül $80\text{ }^\circ\text{C}$ hőmérsékleten melegítettük. Lehűtés után 50 ml vizet adtunk a reakciókeverékhez, majd az oldatot 50 ml dietil-éterrel extraháltuk. A jéggel hűtött vizes fázist 37 tömeg%-os só-

35 savoldattal pH=1 értékig megsavanyítottuk, majd a csapadékot kiszűrtük és vízzel mostuk.

Az így nyert szilárd anyagot vákuum alatt $40\text{ }^\circ\text{C}$ hőmérsékleten szárítottuk, és így 7,0 g mennyiségben nyertük a címvegyületet.

$C_{17}H_{13}NO_3$

Olvadáspont: $226\text{--}228\text{ }^\circ\text{C}$.

$MT=279,30$.

Elementáranalízis (%);

45 számított: C 73,11; H 4,69; N 5,01;

talált: C 72,07; H 4,59; N 4,90.

IR (KBr): 3420, 1630 cm^{-1} .

3. intermedier példa

2-Fenil-4-(klór-karbonil)-7-metoxi-kinolin

50 2,8 ml (32,3 mmol) oxalil-dikloridot feloldottunk 60 ml metilén-dikloridban. Az oldatot $-10\text{ }^\circ\text{C}$ hőmérsékletre hűtöttük, majd részletekben hozzáadtunk 6 g (19,0 mmol) 2-fenil-7-metoxi-4-kinolinkarbonsavat.

55 A reakciókeveréket egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten állni hagytuk, majd szárazra pároltuk. Ennek eredményeként a címvegyületet 7 g mennyiségben nyertük, amelyet további tisztítás nélkül használtunk fel.

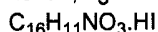
$C_{17}H_{12}ClNO_2$

60 $MT=297,74$.

4. *intermediér példa*

2-Fenil-7-hidroxi-4-kinolinkarbonsav-hidrodid

1,5 g (5,4 mmol) 2-fenil-7-metoxi-4-kinolinkarbonsavat részletekben hozzáadtunk 50 ml 57 tömeg%-os vizes hidrogén-jodid-oldathoz. A reakciókeveréket erőteljes keverés közben 5 órán keresztül visszafolyatás mellett forraltuk. Ezt követően a reakciókeveréket vákuum alatt szárazra pároltuk, amelynek eredményeként 2,1 g mennyiségben nyertük a címvegyületet.



MT=393,17.

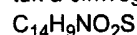
IR (KBr): 3120, 1650, 1620 cm^{-1} .

5. *intermediér példa*

2-(2-Tienil)-4-kinolinkarbonsav

5 g (34,0 mmol) izatint, 4,4 ml (40,8 mmol) 2-acetil-tiofént és 6,3 g (112,2 mmol) kálium-hidroxidot összekevertünk 40 ml abszolút etanollal, majd a szuszpenziót 16 órán keresztül 80 °C hőmérsékleten melegítettük. Lehűtés után 50 ml vizet adtunk a reakciókeverékhez, majd az oldatot 50 ml dietil-éterrel extraháltuk. A jéggel hűtött vizes fázist 37 tömeg%-os sósavoldattal pH=1 értékig megsavanyítottuk, majd a csapadékot kiszűrtük és vízzel mostuk.

Az így nyert szilárd anyagot vákuum alatt 40 °C hőmérsékleten szárítottuk, majd etil-acetáttal eldörzsöltük. Ennek eredményeként 4,8 g mennyiségben nyertük a címvegyületet.



Olvadáspont: 181–183 °C.

MT=255,29.

IR (KBr): 1620 cm^{-1} .

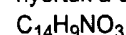
1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,60 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,68 (t, 1H), 7,22 (m, 1H).

6. *intermediér példa*

2-(2-Furil)-4-kinolinkarbonsav

5 g (34,0 mmol) izatint, 4 ml (40,8 mmol) 2-acetil-furánt és 6,3 g (112,2 mmol) kálium-hidroxidot összekevertünk 40,9 ml abszolút etanollal, majd a szuszpenziót 12 órán keresztül 80 °C hőmérsékleten melegítettük. Lehűtés után 50 ml vizet adtunk a reakciókeverékhez, majd az oldatot 50 ml dietil-éterrel extraháltuk. A jéggel hűtött vizes fázist 37 tömeg%-os sósavoldattal pH=1 értékig megsavanyítottuk, majd a csapadékot kiszűrtük és vízzel mostuk.

Az így nyert szilárd anyagot vákuum alatt 40 °C hőmérsékleten szárítottuk, és így 8,5 g mennyiségben nyertük a címvegyületet.



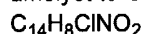
MT=239,23.

7. *intermediér példa*

2-(2-Furil)-4-(klór-karbonil)-kinolin

5,2 ml (60,4 mmol) oxalil-dikloridot feloldottunk 70 ml metilén-dikloridban. Az oldatot –10 °C hőmérsékletre hűtöttük, majd részletekben hozzáadtunk 8,5 g (35,5 mmol) 2-(2-furil)-4-kinolinkarbonsavat. A reakciókeveréket egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten

állni hagytuk, majd szárazra pároltuk. Ennek eredményeként a címvegyületet 22 g mennyiségben nyertük, amelyet további tisztítás nélkül használtunk fel.



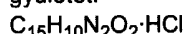
5 MT=257,78.

8. *intermediér példa*

4-(Klór-karbonil)-2-(4-piridil)-kinolin-hidroklorid

5 g (34,0 mmol) izatint, 4,5 ml (40,8 mmol) 4-acetilpiridint és 6,3 g (112,2 mmol) kálium-hidroxidot összekevertünk 40 ml abszolút etanollal, majd a szuszpenziót 12 órán keresztül 80 °C hőmérsékleten melegítettük. Lehűtés után 50 ml vizet adtunk a reakciókeverékhez, majd az oldatot 50 ml dietil-éterrel extraháltuk. 15 A jéggel hűtött vizes fázist 37 tömeg%-os sósavoldattal pH=1 értékig megsavanyítottuk, majd a csapadékot kiszűrtük és vízzel mostuk.

A vizes oldatot vákuum alatt szárazra pároltuk, a maradékot etanollal eldörzsöltük, majd szűrtük. Az oldószer lepárlása 6,0 g nyers címvegyületet eredményezett. A terméket egyesítettük a korábbiakban kapott csapadékkal, majd nyomnyi mennyiségben metanol tartalmazó toluolból átkristályosítottuk. Ennek eredményeként 4,5 g mennyiségben nyertük a címvegyületet.



Olvadáspont: 297–301 °C.

MT=286,72.

IR (KBr): 1705, 1635, 1610 cm^{-1} .

30 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,90 (d, 2H), 8,70 (m, 2H), 8,50 (s, 2H), 8,28 (d, 1H), 7,89 (dt, 2H).

9. *intermediér példa*

4-(klór-karbonil)-2-(4-piridil)-kinolin-hidroklorid

35 1,3 ml (10,4 mmol) oxalil-dikloridot feloldottunk 60 ml metilén-dikloridban. Az oldatot –10 °C hőmérsékletre hűtöttük, majd részletekben hozzáadtunk 3,0 g (14,4 mmol) 2-(4-piridil)-4-kinolinkarbonsav-hidrokloridot. A reakciókeveréket 72 órán keresztül szobahőmérsékleten állni hagytuk, majd szárazra pároltuk. Ennek eredményeként a címvegyületet 4,0 g mennyiségben nyertük, amelyet további tisztítás nélkül használtunk fel.



45 MT=305,22.

1. *példa*(R,S)-N-(α -Metil-benzil)-2-fenil-4-kinolinkarboxamid

1,2 ml (9,4 mmol) (R,S)- α -metil-benzil-amint és 50 1,6 ml (11,7 mmol) trietil-amint nitrogénatmoszféra alatt feloldottunk 50 ml 1:1 térfogatarányú vízmentes metilén-diklorid/acetonnitril oldószerkeletben.

2,0 g (7,8 mmol) 2-fenil-4-(klór-karbonil)-4-kinolin 50 ml 1:4 térfogatarányú vízmentes metilén-diklorid/N,N-dimetil-formamid oldószerkelettel készített oldatát cseppenként hozzáadtuk az aminok jéggel hűtött oldatához, majd a reakciókeveréket előbb egy órán keresztül 0 °C és 5 °C közötti hőmérséklet-tartományban, ezt követően pedig egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten állni hagytuk.

A reakciókeveréket vákuum alatt szárazra pároltuk, a maradékot feloldottuk etil-acetátban, majd az oldatot telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kétszer mostuk. A szerves fázist elkülönítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük és vákuum alatt szárazra pároltuk.

A maradékként kapott olajat etil-acetátból kristályosítva fehér, szilárd anyag formájában és 1,1 g mennyiségben nyertük a címvegyületet.

$C_{24}H_{20}N_2O$

Olvadáspont: 156–157 °C.

MT=352,43.

Elementáranalízis (%);

számított: C 81,79; H 5,72; N 7,95;

talált: C 81,99; H 5,69; N 7,89.

IR (KBr): 3240, 1645 cm^{-1} .

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,29 (d, 1H), 8,32 (d, 2H), 8,13 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,81 (ddd, 1H), 7,68–7,52 (m, 4H), 7,47 (d, 2H), 7,39 (dd, 2H), 7,27 (dd, 1H), 5,30 (dq, 1H), 1,52 (d, 3H).

MS (EI; forrás 200 °C; 70 V; 200 mA): 352 (M+), 337, 232, 204, 77.

2. példa

(S)-(+)-N-(α -Metil-benzil)-2-fenil-4-kinolinkarboxamid

A reakciót az 1. példa szerinti eljárásnak megfelelően, a következő anyagok felhasználásával hajtottuk végre: 1,2 ml (9,4 mmol) (S)-(-)- α -metil-benzil-amin, 1,6 ml (11,7 mmol) trietil-amin, 2,0 g (7,8 mmol) 2-fenil-4-(klór-karbonil)-kinolin, 100 ml metilén-diklorid, acetonitril és *N,N*-dimetil-formamid.

A reakciókeveréket ugyanúgy dolgoztuk fel, mint az 1. példában. A maradékként kapott olajat etil-acetátból átkristályosítva 1,1 g mennyiségben nyertük a címvegyületet.

$C_{24}H_{20}N_2O$

Olvadáspont: 161–162 °C.

MT=352,43.

$[\alpha]_D^{25} = +25^\circ$ (c=0,5; DMF).

IR (KBr): 3240, 1645 cm^{-1} .

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,29 (d, 1H), 8,32 (d, 2H), 8,13 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,81 (ddd, 1H), 7,68–7,52 (m, 4H), 7,47 (d, 2H), 7,39 (dd, 2H), 7,27 (dd, 1H), 5,30 (dq, 1H), 1,52 (d, 3H).

MS-spektrum: azonos az 1. példa szerintivel.

3. példa

(R)-(-)-N-(α -Metil-benzil)-2-fenil-4-kinolinkarboxamid

A reakciót az 1. példa szerinti eljárásnak megfelelően, a következő anyagok felhasználásával hajtottuk végre: 1,2 ml (9,4 mmol) (R)-(+)- α -metil-benzil-amin, 1,6 ml (11,7 mmol) trietil-amin, 2,0 g (7,8 mmol) 2-fenil-4-(klór-karbonil)-kinolin, 100 ml metilén-diklorid, acetonitril és *N,N*-dimetil-formamid.

A reakciókeveréket ugyanúgy dolgoztuk fel, mint az 1. példában. A maradékként kapott olajat etil-acetátból átkristályosítva 1,1 g mennyiségben nyertük a címvegyületet.

$C_{24}H_{20}N_2O$

Olvadáspont: 158–160 °C.

MT=352,43.

$[\alpha]_D^{25} = -25^\circ$ (c=0,5; DMF).

5 IR (KBr): 3240, 1645 cm^{-1} .

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): azonos az 1. és 2. példa szerintivel.

MS-spektrum: azonos az 1. és a 2. példa szerintivel.

10 4. példa

(R,S)-N-(α -(Metoxi-karbonil)-benzil)-2-fenil-4-kinolinkarboxamid

2,0 g (8,0 mmol) 2-fenil-4-kinolinkarbonsavat nitrogénatmoszféra alatt feloldottunk 130 ml vízmentes tetrahydrofurán és 100 ml acetonitril elegyében.

15

Az oldathoz hozzáadtunk 2,0 g (9,9 mmol) D,L-metil-(fenil-glicinát)-hidrokloridot és 1,5 ml (10,7 mmol) trietil-amin, majd a keveréket 5 °C hőmérsékletre hűtöttük.

20

A lehűtött keverékhez cseppenként hozzáadtuk 2,5 g (12,1 mmol) diciklohexil-karbodiimid 10 ml vízmentes metilén-dikloriddal készített oldatát, majd az oldatot hagytuk szobahőmérsékletre melegedni, 5 órán keresztül kevertettük, majd egy éjszakán keresztül állni hagytuk.

25

A kicsapódott diciklohexil-karbamidot kiszűrtük, és az oldatot vákuum alatt szárazra pároltuk. A maradékot feloldottuk metilén-dikloridban, majd az oldatot vízzel mostuk. A szerves fázist elkülönítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuum alatt szárazra pároltuk. A maradékként kapott 6,0 g nyersteget feloldottuk 20 ml metilén-dikloridban, majd az oldatot egy éjszakán keresztül állni hagytuk. Még mindig kicsapódott kevés diciklohexil-karbamid, amit kiszűrtünk.

30

Az oldatot vákuum alatt szárazra pároltuk, és a maradékot szilikagélen (230–400 mesh) gyorskromatografáltuk, amelynek során eluensként 0,5% ammónium-hidroxidot tartalmazó, 3:2 térfogatarányú hexán/etil-acetát oldószerkeletet alkalmaztunk. Az így kapott nyers, szilárd anyagot meleg diizopropil-éterrel eldörzsöltük, szűrtük, mostuk és szárítottuk. Ennek eredményeként

35

40

1,1 g mennyiségben nyertük a címvegyületet.

$C_{25}H_{20}N_2O_3$

Olvadáspont: 170–172 °C.

MT=396,45.

Elementáranalízis (%);

45

számított: C 75,74; H 5,09; N 7,07;

talált: C 75,88; H 5,12; N 7,06.

IR (nujol): 3240, 1750, 1670 cm^{-1} .

50

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,72 (d, 1H), 8,28 (d, 2H), 8,20 (dd, 2H), 8,13 (dd, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,83 (ddd, 1H), 7,66 (ddd, 1H), 7,60–7,50 (m, 5H), 7,47–7,37 (m, 3H), 5,78 (d, 1H), 3,72 (s, 3H).

MS (EI; forrás 200 °C; 70 V; 200 mA): 396 (M+), 337, 232, 204.

55

5. példa

(S)-(+)-N-(α -(Metoxi-karbonil)-benzil)-2-fenil-4-kinolinkarboxamid

60

2,0 g (8,0 mmol) 2-fenil-4-kinolinkarbonsavat nitrogénatmoszféra alatt feloldottunk 70 ml vízmentes tetrahydrofurán és 30 ml acetonitril elegyében.

Az oldathoz hozzáadtunk 1,7 g (8,4 mmol) L-metil-(fenil-glicinát)-hidrokloridot, 1,1 ml (9,9 mmol) *N*-metil-morfolint és 2,1 g (15,5 mmol) *N*-hidroxi-benzo-triazolt (HOBT), majd a keveréket 0 °C hőmérsékletre hűtöttük.

A lehűtött keverékhez cseppenként hozzáadtuk 1,85 g (9,0 mmol) diciklohexil-karbodiimid 10 ml vízmentes metilén-dikloriddal készített oldatát, majd egy órán keresztül 0–5 °C hőmérsékleten, ezt követően pedig két órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük.

A kicsapódott diciklohexil-karbamidot kiszűrtük, és az oldatot vákuum alatt szárazra pároltuk. A maradékot feloldottuk metilén-dikloridban, majd az oldatot egymást követően vízzel, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 5 tömeg%-os citromsavoldattal, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, végül telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk.

A szerves fázist elkülönítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuum alatt szárazra pároltuk. A maradékként kapott anyagot feloldottuk 20 ml metilén-dikloridban, majd az oldatot egy éjszakán keresztül állni hagytuk. Kevés diciklohexil-karbamid csapódott ki, amit kiszűrtünk.

Az oldatot vákuum alatt szárazra pároltuk, a maradékként kapott 2,6 g nyersterméket petroléterrel eldörzsöltük, szűrtük, diizopropil-éterrel mostuk, majd 70 ml izopropil-alkoholból átkristályosítottuk. Ennek eredményeként 1,7 g mennyiségben nyertük a címvegyületet.

$C_{25}H_{20}N_2O_3$
Olvadáspont: 180–181 °C.
MT=396,45.

IR (nujol): 3300, 1750, 1640 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{20}=+42,0^\circ$ (c=0,5; metanol).

1H -NMR (300 Mhz, DMSO- d_6): azonos a 4. példa szerintivel.

MS-spektrum: azonos a 4. példa szerintivel.

6. példa

(R)-(-)-*N*-[α -(Metoxi-karbonil)-benzil]-2-fenil-4-kinolinkarboxamid

A reakciót az 5. példa szerinti eljárásnak megfelelően, a következő anyagok felhasználásával hajtottuk végre: 2,0 g (8,0 mmol) 2-fenil-4-kinolinkarbonsav, 1,7 g (8,4 mmol) D-metil-(fenil-glicinát)-hidroklorid, 1,1 ml (9,9 mmol) *N*-metil-morfolin, 2,1 g (15,5 mmol) *N*-hidroxi-benzo-triazol, 1,85 g (9,0 mmol) diciklohexil-karbodiimid, 70 ml vízmentes tetrahydrofuran és 30 ml acetonitril.

A reakciókeveréket ugyanúgy dolgoztuk fel, mint az 5. példában. A maradékként kapott 3,5 g nyersterméket meleg diizopropil-éterrel kétszer eldörzsöltük, mostuk, majd 80 ml izopropil-alkoholból átkristályosítottuk. Ennek eredményeként 2,3 g mennyiségben nyertük a címvegyületet.

$C_{25}H_{20}N_2O_3$
Olvadáspont: 180–181 °C.
MT=396,45.

IR (nujol): 3300, 1750, 1640 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{20}=-42,0^\circ$ (c=0,5; metanol).

1H -NMR (300 Mhz, DMSO- d_6): azonos a 4. és 5. példa szerintivel.

MS-spektrum: azonos a 4. és 5. példa szerintivel.

5 7. példa

(R,S)-*N*-[α -(Metoxi-karbonil)-benzil]-2-fenil-7-metoxi-4-kinolinkarboxamid

1,0 g (5,0 mmol) D,L-metil-(fenil-glicinát)-hidrokloridot nitrogénatmoszféra alatt feloldottunk 30 ml vízmentes *N,N*-dimetil-formamidban.

Az oldathoz hozzáadtunk 2,5 g (18,1 mmol) vízmentes kálium-karbonátot, majd a keveréket 0 °C hőmérsékletre hűtöttük.

A lehűtött keverékhez cseppenként hozzáadtuk 0,7 g (2,3 mmol) 3. intermediér példa szerinti vegyület 25 ml vízmentes *N,N*-dimetil-formamiddal készített oldatát, majd a reakciókeveréket egy órán át 0–5 °C közötti hőmérsékleten, majd egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten tartottuk.

Ezt követően a reakciókeveréket vákuum alatt szárazra pároltuk, a maradékot feloldottuk etil-acetátban, majd az oldatot kétszer vízzel mostuk. A szerves fázist elkülönítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük és vákuum alatt szárazra pároltuk.

A maradékként kapott olajat szilikagélen (230–400 mesh) gyorskromatografáltuk, amelynek során eluensként 0,5% ammónium-hidroxidot tartalmazó, 3:2 térfogatarányú hexán/etil-acetát oldószerkeletet alkalmaztunk. Az így kapott nyersterméket diizopropil-éterrel eldörzsöltük. Ennek eredményeként 0,08 g mennyiségben nyertük a címvegyületet.

$C_{26}H_{22}N_2O_4$
Olvadáspont: 187–190 °C.

MT=426,48.

IR (KBr): 3220, 1750, 1660, 1620 cm^{-1} .

1H -NMR (300 Mhz, $CDCl_3$): δ 8,13–8,08 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 7,55–7,38 (m, 9H), 7,21 (dd, 1H), 7,02 (széles d, H), 5,88 (d, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,80 (s, 3H).

MS (EI; forrás 200 °C; 70 V; 200 mA): 426 (M+), 367, 262, 234, 191, 77.

8. példa

(R,S)-*N*-[α -(Metoxi-karbonil)-benzil]-2-fenil-7-hidroxi-4-kinolinkarboxamid

A reakciót az 5. példa szerinti eljárásnak megfelelően, a következő anyagok felhasználásával hajtottuk végre: 2,1 g (5,3 mmol) 4. intermediér példa szerinti vegyület, 1,08 g (5,3 mmol) D,L-metil-(fenil-glicinát)-hidroklorid, 1,5 ml (10,7 mmol) trietil-amin, 1,7 g (12,5 mmol) *N*-hidroxi-benzo-triazol, 1,2 g (5,8 mmol) diciklohexil-karbodiimid, 70 ml vízmentes tetrahydrofuran és 30 ml acetonitril.

A reakciókeveréket ugyanúgy dolgoztuk fel, mint az 5. példában. A maradékként kapott nyersterméket diizopropil-éterrel eldörzsöltük, majd izopropil-alkoholból kétszer átkristályosítottuk. Ennek eredményeként 0,06 g mennyiségben nyertük a címvegyületet.

$C_{25}H_{20}N_2O_4$

Olvadáspont: 256–257 °C.

MT=412,45.

IR (KBr): 3270, 1750, 1650, 1620 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 Mhz, DMSO-d₆): δ 10,30 (széles s, 1H), 9,64 (d, 1H), 8,22 (d, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,60–7,34 (m, 9H), 7,21 (dd, 1H), 5,74 (d, 1H), 3,71 (s, 3H).

MS (EI; forrás 200 °C; 70 V; 200 mA): 412 (M+), 353, 248, 220, 77.

9. példa

(R,S)-N-(α-Karboxi-benzil)-2-fenil-7-metoxi-4-kinolinkarboxamid-hidroklorid

0,18 g (0,4 mmol) 7. példa szerinti vegyületet feloldtunk 10 ml 10 tömeg%-os sósavoldat és 5 ml dioxán elegyében. A reakciókeveréket keverés közben 3 órán keresztül visszafolytatás mellett forraltuk, majd vákuum alatt szárazra pároltuk.

A nyersteget forró, néhány csepp etanol tartalmazó etil-acetáttal eldörzsöltük, és így 0,16 g mennyiségben nyertük a címvegyületet.

C₂₅H₂₀N₂O₄·HCl

Olvadáspont: 228–230 °C.

MT=448,91.

IR (KBr): 3180, 1735, 1655, 1630 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 Mhz, DMSO-d₆): δ 9,6 (d, 1H), 8,26 (dd, 2H), 8,14 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,63–7,52 (m, 6H), 7,46–7,36 (m, 3H), 7,33 (dd, 1H), 5,66 (d, 1H), 3,98 (s, 3H).

MS (EI; forrás 200 °C; 70 V; 200 mA): 412 (M+), 368, 262, 234, 191, 77.

10. példa

(R,S)-N-(α-[(Metil-amino)-karbonil]-benzil)-2-fenil-4-kinolinkarboxamid-hidroklorid

0,45 g (1,1 mmol) 4. példa szerinti vegyületet feloldtunk 40 ml 33%-os etanos metil-amin-oldatban. Az oldathoz katalitikus mennyiségű nátrium-cianidot adtunk, majd a reakciókeveréket egy Parr-készülékben egy órán keresztül 70 °C hőmérsékleten melegítettük. A belső nyomás 275,8 kPa (40 psi) értékre emelkedett. Az oldatot ezt követően vákuum alatt szárazra pároltuk, a maradékot vízzel eldörzsöltük, szűrtük, szárítottuk, majd 50 ml izopropil-alkohol és 30 ml etanol elegyből átkristályosítottuk. Ennek eredményeként 0,2 g mennyiségben nyertük a címvegyületet.

C₂₅H₂₁N₃O₂

Olvadáspont: 261–263 °C.

MT=395,47.

Elementáranalízis (%);

számított: C 75,93; H 5,35; N 10,63;

talált: C 75,65; H 5,34; N 10,55.

IR (KBr): 3300, 3270, 1660, 1635 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 Mhz, DMSO-d₆): δ 9,48 (d, 1H), 8,33–8,25 (m, 3H), 8,18–8,10 (m, 3H), 7,80 (ddd, 1H), 7,68–7,50 (m, 6H), 7,40–7,28 (m, 3H), 5,75 (d, 1H), 2,63 (d, 3H).

MS (EI; forrás 200 °C; 70 V; 200 mA): 395 (M+), 337, 232, 204, 77.

11. példa

(R,S)-N-(α-(Metoxi-karbonil)-benzil)-2-(2-tienil)-4-kinolinkarboxamid

A reakciót az 5. példa szerinti eljárásnak megfelelően, a következő anyagok felhasználásával hajtottuk végre: 2,0 g (7,3 mmol) 2-(2-tienil)-4-kinolinkarbonsav, 1,7 g (8,4 mmol) D,L-metil-(fenil-glicinát)-hidroklorid, 1,1 ml (10 mmol) N-metil-morfolin, 2,1 g (15,5 mmol) N-hidroxi-benzo-triazol, 1,85 g (9,0 mmol) d ciklohexil-karbodiimid, 70 ml vízmentes tetrahidrofuran és 30 ml acetonitril.

15 A reakciókeveréket ugyanúgy dolgoztuk fel, mint az 5. példában. A maradékként kapott nyersteget etil-acetáttól kristályosítottuk, majd abszolút etanolból átkristályosítottuk. Ennek eredményeként 0,9 g mennyiségben nyertük a címvegyületet.

20 C₂₃H₁₈N₂O₃S

Olvadáspont: 178–180 °C.

MT=402,47.

Elementáranalízis (%);

számított: C 68,64; H 4,51; N 6,96;

25 talált: C 67,50; H 4,99; N 7,43.

IR (KBr): 3300, 1745, 1645 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 Mhz, DMSO-d₆): δ 9,70 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,46–7,37 (m, 3H), 7,3 (dd, 1H), 5,68 (d, 1H), 3,68 (s, 3H).

MS (EI; forrás 200 °C; 70 V; 200 mA): 402 (M+), 343, 238, 210, 77.

35 12. példa

(R,S)-N-(α-(Metoxi-karbonil)-benzil)-2-(2-furil)-4-kinolinkarboxamid

A reakciót az 1. példa szerinti eljárásnak megfelelően, a következő anyagok felhasználásával hajtottuk végre: 9,1 g (35,5 mmol) nyers 2-(2-furil)-4-(klór-karbonil)-kinolin, 7,2 g (35,5 mmol) D,L-metil-(fenil-glicinát)-hidroklorid, 12,4 ml (88,8 mmol) trietil-amin, valamint 350 ml metilén-diklorid, acetonitril és N,N-dimetil-formamid elegy.

45 A reakciókeveréket ugyanúgy dolgoztuk fel, mint az 1. példában. A maradékként kapott nyersteget metanolal eldörzsölve 3,3 g mennyiségben nyertük a címvegyületet.

C₂₃H₁₈N₂O₄

50 Olváspont: 178–180 °C.

MT=386, 405.

Elementáranalízis (%);

számított: C 71,49; H 4,70; N 7,25;

talált: C 71,67; H 4,74; N 7,17.

55 IR (KBr): 3300, 1750, 1650 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 Mhz, DMSO-d₆): δ 9,72 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (ddd, 1H), 7,62 (ddd, 1H), 7,52 (dd, 2H), 7,45–7,35 (m, 4H), 6,73 (dd, 1H), 5,77 (d, 1H), 3,74 (s, 3H).

MS (EI; forrás 200 °C; 70 V; 200 mA): 386 (M+), 327, 222, 194, 77.

13. példa

(R,S)-N-[α -(Metoxi-karbonil)-benzil]-2-(4-piridil)-4-kinolinkarboxamid

A reakciót az 1. példa szerinti eljárásnak megfelelően, a következő anyagok felhasználásával hajtottuk végre: 3,0 g (11,1 mmol) 4-(klór-karbonil)-2-(4-piridil)-kinolin, 3,4 g (16,7 mmol) D,L-metil-(fenil-glicinát)-hidroklorid, 3,9 ml (27,8 mmol) trietil-amin, valamint 100 ml metilén-diklorid, acetonitril és *N,N*-dimetil-formamid elegy.

A reakciókeveréket ugyanúgy dolgoztuk fel, mint az 1. példában. A maradékként kapott nyerterméket etil-acetátból háromszor átkristályosítva 1,9 g mennyiségben nyertük a címvegyületet.

$C_{24}H_{19}N_3O_3$

Olvadáspont: 172–174 °C.

MT=397,43.

Elementáranalízis (%);

számított: C 72,53; H 4,82; N 10,57;

talált: C 71,87; H 4,87; N 10,44.

IR (KBr): 3240, 1750, 1670 cm^{-1} .

1H -NMR (300 Mhz, DMSO- d_6): δ 9,74 (d, 1H), 8,79 (dd, 2H), 8,27–8,17 (m, 5H), 7,89 (ddd, 1H), 7,74 (ddd, 1H), 7,54 (dd, 2H), 7,47–7,38 (m, 3H), 5,8 (d, 1H), 3,75 (s, 3H).

MS (EI; forrás 200 °C; 70 V; 200 mA): 397 (M+), 338, 233, 205, 77.

14. példa

(R,S)-N-[α -(Metoxi-karbonil)-2-tienil-metil]-2-fenil-4-kinolinkarboxamid

A reakciót az 1. példa szerinti eljárásnak megfelelően, a következő anyagok felhasználásával hajtottuk végre: 2,0 g (7,8 mmol) 2-fenil-4-(klór-karbonil)-kinolin, 1,94 g (9,4 mmol) metil-(tienil-glicinát)-hidroklorid, 2,7 ml (19,5 mmol) trietil-amin, valamint 100 ml metilén-diklorid, acetonitril és *N,N*-dimetil-formamid elegy.

A reakciókeveréket ugyanúgy dolgoztuk fel, mint az 1. példában. A maradékként kapott nyerterméket etil-acetátból háromszor átkristályosítottuk. Ennek eredményeként 0,66 g mennyiségben nyertük a címvegyületet.

$C_{23}H_{18}N_2O_3S$

Olvadáspont: 144–145 °C.

MT=402,47.

Elementáranalízis (%);

számított: C 68,64; H 4,51; N 6,96;

talált: C 68,81; H 4,46; N 6,96.

IR (KBr): 3295, 1745 cm^{-1} .

5 1H -NMR (300 Mhz, $CDCl_3$): δ 8,25 (dd, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,17 (dd, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,78 (ddd, 1H), 7,60 (ddd, 1H), 7,56–7,45 (m, 3H), 7,35 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,05 (széles s, 1H), 6,22 (d, 1H), 3,9 (s, 3H).

10 MS (EI; forrás 200 °C; 70 V; 200 mA): 402 (M+), 343, 232, 204.

15. példa

(R,S)-N-[α -[(Metoxi-karbonil)-metil]-benzil]-2-fenil-4-kinolinkarboxamid

15 A reakciót az 5. példa szerinti eljárásnak megfelelően, a következő anyagok felhasználásával hajtottuk végre: 1,39 g (5,60 mmol) 2-fenil-4-kinolinkarbonsav, 1,2 g (5,60 mmol) (R,S)-metil-3-amino-3-fenil-propionát-hidroklorid, 0,78 ml (5,60 mmol) trietil-amin, 1,51 g (11,2 mmol) *N*-hidroxi-benzo-triazol, 2,31 g (11,2 mmol) diciklohexil-karbodiimid, valamint 10 ml vízmentes tetrahidrofuran, 4 ml acetonitril és 7 ml metilén-diklorid.

20 A reakciókeveréket ugyanúgy dolgoztuk fel, mint az 5. példában. A maradékként kapott nyerterméket feloldottuk metilén-dikloridban, majd az oldatot egy éjszakán keresztül 0 °C hőmérsékleten állni hagytuk. Kevés diciklohexil-karbamid csapódott ki, amit kiszűrtünk.

30 Az oldatot vákuum alatt szárazra pároltuk, majd az így kapott 1,4 g nyerterméket 99:1 térfogatarányú diizopropil-éter/aceton oldószerkeleggyel eldörzsöltük. Ennek eredményeként fehér, szilárd anyag formájában és 1,2 g mennyiségben nyertük a címvegyületet.

$C_{26}H_{22}N_2O_3$

35 Olvadáspont: 156–158 °C.

MT=410,47.

Elementáranalízis (%);

számított: C 76,07; H 5,40; N 6,82;

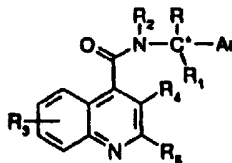
talált: C 75,77; H 5,38; N 6,94.

40 IR (KBr): 3295, 1755, 1645, 1590, 1530 cm^{-1} .

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,40 (d, 1H), 8,29 (dd, 2H), 8,14 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,83 (ddd, 1H), 7,66–7,52 (m, 4H), 7,50 (d, 2H), 7,40 (dd, 2H), 7,31 (ddd, 1H), 5,60 (dt, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,04–2,89 (m, 2H).

45 MS (EI; forrás 200 °C; 70 V; 200 mA): 410 (M+), 337, 233, 205.

1. táblázat



Pl.	Ar	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	*	Összegképlet	Op. °C	$[\alpha]_D^{20}$ c=0,5, MeOH
1.	Ph	Me	H	H	H	H	Ph	(R,S)	$C_{24}H_{20}N_2O$	156–157	
2.	Ph	Me	H	H	H	H	Ph	(S)	$C_{24}H_{20}N_2O$	161–162	+25° ^a

1. táblázat (folytatás)

Pl.	Ar	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	*	Összegképlet	Op. °C	[α] _D ²⁰ c=0,5, MeOH
3.	Ph	Me	H	H	H	H	Ph	(R)	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O	158–160	–25° ^a
4.	Ph	COOMe	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C ₂₅ H ₂₀ N ₂ O ₃	170–172	
5.	Ph	COOMe	H	H	H	H	Ph	(S)	C ₂₅ H ₂₀ N ₂ O ₃	180–181	+42°
6.	Ph	COOMe	H	H	H	H	Ph	(R)	C ₂₅ H ₂₀ N ₂ O ₃	180–181	–42°
7.	Ph	COOMe	H	H	7-OMe	H	Ph	(R,S)	C ₂₆ H ₂₂ N ₂ O ₄	187–190	
8.	Ph	COOMe	H	H	7-OMe	H	Ph	(R,S)	C ₂₅ H ₂₀ N ₂ O ₄	256–257	
9.	Ph	COOH	H	H	7-OMe	H	Ph	(R,S)	C ₂₅ H ₂₀ N ₂ O ₄ .HCl	228–230	
10.	Ph	CONHMe	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₂	1261–263	
11.	Ph	COOMe	H	H	H	H	2-tienil	(R,S)	C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	178–180	
12.	Ph	COOMe	H	H	H	H	2-furil	(R,S)	C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₄	178–180	
13.	Ph	COOMe	H	H	H	H	4-Py	(R,S)	C ₂₄ H ₁₉ N ₃ O ₃	172–174	
14.	2-tienil	COOMe	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	144–145	
15.	Ph	CH ₂ COOMe	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C ₂₆ H ₂₂ N ₂ O ₃	156–158	

^a oldószer: DMF

16–49. példa

A 16–49. példa szerinti (I) általános képletű vegyületeket a 2. táblázatban foglaljuk össze. Ezeket a vegyületeket a táblázatban látható, a megfelelő (II) általános képletű savakból származó savkloridokból és (III) általános képletű aminokból kiindulva, az 1. példában ismertetett eljárás alkalmazásával állítottuk elő.

25

A savkloridokat a megfelelő (II) általános képletű savakból kiindulva az 1. intermedier példa szerinti eljárással szintetizáltuk. A reakciók kitermeléseit a tisztított, de át nem kristályosított anyagokra vonatkoztatva számítottuk. A 16–49. példa szerinti vegyületek analitikai és spektrális adatait az 5. táblázatban foglaljuk össze.

30

2. táblázat

(II) acil-kloridja+(III)→(I)

Pl.	(II) acil-kloridja	(III)	(I)	Sztereo-kémia	Összegképlet	Mt.	Kit. (%)	Op. (°C) (átkr. old.)	[α] _D ²⁰ (c=1, MeOH)
16.				(R)	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₃	398,47	16	120–122 (iPr ₂ O)	–18,9 (c=0,5)
17.				(R,S) egy diaszt.	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₂	382,47	44	204–205 (iPrOH/iPr ₂ O)	
18.				(R,S)	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₂	396,49	48	163–165 (iPrOH/iPr ₂ O)	
19.				(R,S)	C ₂₉ H ₃₀ N ₂ O	422,58	30	147–150 (hexán)	

2. táblázat (folytatás)

Pl.	(II) acil-kloridja	(III)	(I)	Sztereo- kémia	Összegképlet	Mt.	Kit. (%)	Op. (°C) (átkr. old.)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
20.				(R,S)	$C_{28}H_{24}N_2O_3$	436,52	43	186–188 (iPrOH/iPr ₂ O)	
21.				(R,S)	$C_{31}H_{34}N_2O$	450,63	24	131–134 (hexán/iPr ₂ O)	
22.				(S)	$C_{26}H_{24}N_2O$	380,49	58	153–155 (iPr ₂ O)	-36,0
23.				(R)	$C_{26}H_{24}N_2O$	380,49	78	155–156 (iPr ₂ O)	+35,9
24.				(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_4$	426,48	55	124–125 (toluol)	
25.				(R,S)	$C_{31}H_{26}N_2O$	442,57	49	198–200 (toluol)	
26.				(R,S)	$C_{25}H_{19}FN_2O_3$	414,44	75	146–147 (toluol)	
27.				(R,S)	$C_{25}H_{20}Cl_2N_2O$	435,36	44	193–194 (toluol)	
28.				(R,S)	$C_{24}H_{20}N_2O_2$	368,43	24	117–119 (toluol)	
29.				(R,S)	$C_{25}H_{22}N_2O$	366,47	80	141–143 (toluol)	

2. táblázat (folytatás)

Pl.	(II)acil-kloridja	(III)	(I)	Sztereo- kémia	Összegképlet	Mt.	Kit. (%)	Op. (°C) (átkr. old.)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
30.				(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_3$	410,48	60	180–181 (toluol/iPr ₂ O)	
31.				(R,S)	$C_{26}H_{24}N_2O$	380,49	55	156–158 (toluol/hexán)	
32.				(R,S)	$C_{25}H_{19}ClN_2O_3$	430,90	48	180–183 (toluol)	
33.				(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_3$	410,48	48	179–181 (toluol)	
34.				(R,S)	$C_{25}H_{22}N_2O_2$	382,47	42	144–145 (toluol)	
35.				(R,S)	$C_{25}H_{19}ClN_2O_3$	430,90	46	197–199 (toluol)	
36.				(R,S)	$C_{27}H_{24}N_2O_3$	424,50	52	156–157 (toluol/hexán)	
37.				(R,S)	$C_{26}H_{24}N_2O$	380,49	50	149–150 (toluol)	
38.				(R,S)	$C_{27}H_{26}N_2O$	394,52	53	158–159 (Et ₂ O/iPr ₂ O)	
39.				(R,S)	$C_{33}H_{25}N_3O_3$	511,58	16	201–202 (toluol)	

2. táblázat (folytatás)

Pl.	(II)acil-kloridja	(III)	(I)	Sztereo- kémia	Összegképlet	Mt.	Kit. (%)	Op. (°C) (átkr. old.)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
40.				(R,S)	$C_{28}H_{28}N_2O$	408,55	71	149–151 (toluol/hexán)	
41.				(S)	$C_{26}H_{22}Br_2N_2O$	538,30	24	230–231 (Et ₂ O/iPr ₂ O)	–49,8 (c=0,2)
42.				(S)	$C_{26}H_{23}BrN_2O$	459,40	39	179–180 (hexán/iPrOH)	–60,5
43.				(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_4$	426,48	45	209–211 (Me ₂ CO)	
44.				(R,S)	$C_{27}H_{20}N_2O_4$	436,47	65	240–241 (EtOAc)	
45.				(R,S)	$C_{30}H_{24}N_2O$	428,53	47	194–196 (EtOAc)	
46.				(R,S)	$C_{24}H_{17}F_3N_2O$	406,41	45	180–181 (toluol)	
47.				(S)	$C_{26}H_{24}N_2O_2$	396,49	58	132–134 (Me ₂ CO)	–45 (c=0,5)
48.				(S)	$C_{27}H_{26}N_2O$	394,52	53	118–120 (hexán)	–42 (c=0,5)
49.				(R,S)	$C_{25}H_{21}ClN_2O$	400,91	40	177–178 (toluol)	

50–88. példa

Az 50–88. példa szerinti (I) általános képletű vegyületeket a 3. táblázatban foglaljuk össze. Ezeket a vegyületeket a táblázatban látható megfelelő (II) és (III) általános képletű reagensekből kiindulva, az 5. példá-

ban ismertetett eljárás alkalmazásával állítottuk elő. A reakciók kitermeléseit a tisztított, de át nem kristályosított anyagokra vonatkoztatva számítottuk. Az 50–88. példa szerinti vegyületek analitikai és spektrális adatait az 5. táblázatban foglaljuk össze.

3. táblázat
(II)+(III)→(I)

Pl.	(II)	(III)	(I)	Sztereo-kémia	Összegképlet	Mt.	Kit. (%)	Op. (°C) (átkr. old.)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
50.				(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_3$	410,48	46	128–129 (iPrOH)	
51.				(R,S)	$C_{23}H_{18}N_2O_3S$	402,47	88	169–171 (iPrOH)	
52.				(R,S)	$C_{27}H_{22}N_2O_3$	422,49	41	217–219 (EtOH absz.)	
53.				(R,S)	$C_{23}H_{19}N_3O_3$	385,42	44	181–182 (iPrOH)	
54.				(R,S)	$C_{22}H_{17}N_3O_3S$	403,45	50	209–211 (iPrOH)	
55.				(R,S)	$C_{25}H_{20}N_2O$	364,45	95	183–184 (iPrOH)	
56.				(R,S)	$C_{27}H_{26}N_2O$	394,52	77	155–156 (iPrOH/iPr2O)	
57.				(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_3$	410,48	83	172–174 (iPrOH)	

3. táblázat (folytatás)

Pl.	(II)	(III)	(I)	Sztereo- kémia	Összegképlet	Mt.	Kit. (%)	Op. (°C) (átkr. old.)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
58.				(R,S)	$C_{30}H_{32}N_2O$	436,60	91	121–128 (iPr ₂ O)	
59.				(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_3$	410,48	79	180–182 (iPrOH)	
60.				(R,S)	$C_{26}H_{22}N_2O_4$	426,48	62	182–183 (iPrOH)	
61.				–	$C_{27}H_{24}N_2O$	392,51	82	164–165 (iPrOH)	
62.				(R,S)	$C_{25}H_{20}N_2O_4$	412,45	50	226–227 (iPrOH)	
63.				(R,S)	$C_{26}H_{20}N_2O_5$	440,46	70	186–187 (iPrOH)	
64.				–	$C_{25}H_{22}N_2O$	366,47	75	173–174 (iPrOH)	
65.				(R,S)	$C_{26}H_{24}N_2O$	380,49	90	160–162 (iPrOH)	
66.				(R,S)	$C_{23}H_{19}N_3O_3$	385,42	10	202–204 (iPr ₂ O)	
67.				(R,S)	$C_{25}H_{18}Cl_2N_2O_3$	465,34	59	164–165 (iPrOH)	

3. táblázat (folytatás)

Pl.	(II)	(III)	(I)	Sztereo- kémia	Összegképlet	Mt.	Kit. (%)	Op. (°C) (átkr. old.)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
68.				(R)	$C_{24}H_{21}N_3O$	367,45	49	139–141 (iPrOH/iPr ₂ O)	-6,9 (c=0,5)
69.				(S)	$C_{25}H_{23}N_3O$	381,48	78	153–155 (iPrOH/iPr ₂ O)	-68,0 (c=0,5)
70.				(S)	$C_{25}H_{21}ClN_2O$	400,91	58	137–139 (toluol/ hexán)	-40,5 (c=0,5)
71.				(S)	$C_{25}H_{21}BrN_2O$	445,37	20	119–122 (toluol/hexán)	-41,4 (c=0,5)
72.				(R,S)	$C_{26}H_{24}N_2O$	380,49	59	165–166 (iPrOH)	
73.				(S)	$C_{25}H_{22}N_2O$	366,46	77	140–141 (iPrOH)	-26,7
74.				(R)	$C_{25}H_{22}N_2O$	366,46	51	151–152 (iPrOH)	+26,6
75.				(R,S)	$C_{25}H_{19}FN_2O_3$	414,44	44	174–176 (toluol/EtOAc)	
76.				(R,S)	$C_{25}H_{26}N_2O_3$	402,50	53	151–153 (EtOAc)	
77.				(R,S)	$C_{25}H_{19}ClN_2O_3$	430,90	68	161–163 (toluol/hexán)	

3. táblázat (folytatás)

Pl.	(II)	(III)	(I)	Sztereo- kémia	Összegképlet	Mt.	Kit. (%)	Op. (°C) (átkr. old.)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
78.				(R,S)	$C_{25}H_{19}ClN_2O_3$	430,90	43	175–178 (toluol/hexán)	
79.				(R,S)	$C_{25}H_{22}N_2O_2$	382,47	47	168–169 (toluol)	
80.				(R,S)	$C_{27}H_{22}N_2O_5$	454,49	16	193–194 (toluol)	
81.				(R,S)	$C_{25}H_{20}N_2O_4$	412,40	32	178–180 (toluol)	
82.				(R,S)	$C_{25}H_{18}Cl_2N_2O_3$	465,34	61	142–143 (iPrOH)	
83.				(R)	$C_{25}H_{20}N_2O_4HCl$	448,88	50	140 dec. (Me ₂ CO)	-7
84.				-	$C_{29}H_{22}N_2O$	414,51	42	182–184 (EtOAc)	
85.				(S)	$C_{25}H_{22}N_2O_2$	382,47	66	122–125 (iPr ₂ O)	-28,4 (c=0,5)
86.				(R)	$C_{25}H_{22}N_2O_2$	382,47	66	122–125 (hexán/EtOAc)	+27,2 (c=0,5)
87.				(R)	$C_{25}H_{20}N_2O_4$	412,45	70	125–127 (iPr ₂ O)	-50 (c=0,5)

3. táblázat (folytatás)

Pl.	(II)	(III)	(I)	Sztereo- kémia	Összegképlet	Mt.	Kit. (%)	Op. (°C) (átkr. old.)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
88.				(R)	$C_{26}H_{25}N_3O$	395,51	26	133–135 (iPr ₂ O/iPrOH)	-11,2 (c=0,5)

(a): a ftálimido védőcsoportot úgy távolítottuk el, hogy a vegyületet 9:1 térfogatarányú 95% etanol/1,2-diklór-etán eleggyel készített hidrazin-hidrát-oldattal 4 órán át refluxáltuk, majd pH=1 értékig 37%-os sósavat adtunk a keverékhez és további egy órán át refluxáltuk.

89–92. példa

A 89–92. példa szerinti (I) általános képletű vegyületeket a 4. táblázatban foglaljuk össze. Ezeket a vegyületeket a táblázatban látható más (I) általános képletű vegyületekből, azaz a megfelelő (Ic) általános képletű vegyületekből kiindulva, a 89–91. példa szerinti vegyület esetén a 10. példában ismertetett eljárás

20

alkalmazásával, illetve a 92. példa szerinti vegyület esetén a 9. példában ismertetett eljárás alkalmazásával állítottuk elő. A reakciók kitermeléseit a tisztított, de át nem kristályosított anyagokra vonatkoztatva számítottuk. A 89–92. példa szerinti vegyületek analitikai és spektrális adatait az 5. táblázatban foglaljuk össze.

4. táblázat

(Ic)→(I)

Pl.	(Ic)	(I)	Sztereo- kémia	Összegképlet	Mt.	Kit. (%)	Op. (°C) (átkr. old.)	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, MeOH)
89.			(R,S)	$C_{26}H_{23}N_3O_2$	409,49	22	219–221 (iPrOH/EtOH)	
90.			(R,S)	$C_{24}H_{19}N_3O_2$	381,43	95	237–238 (iPrOH/EtOH)	
91.			(R,S)	$C_{28}H_{25}N_3O_2$	435,53	69	199–200 (iPrOH)	
92.			(R)	$C_{24}H_{18}N_2O_3 \cdot HCl$	418,88	94	203–205 (aceton)	-40,0 (c=0,5)

5. táblázat

A 16–92. példa szerinti vegyületek analitikai és spektroszkópiai adatai

Pl.	Elementáranalízis	IR (KBr); cm^{-1}	MS (EI; forrás 200 °C; 70 eV; 200 μA)	300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (DMSO), 303 K
16.		3240; 1750; 1640; 1595; 1545	398 (M+.); 232; 204	9,40 (d, 1H); 8,30 (d, 2H); 8,18 (d, 1H); 8,13 (d, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,83 (dd, 1H); 7,66 (dd, 1H); 7,63–7,51 (m, 3H); 5,87 (s br, 1H); 5,70 (m, 2H); 5,12 (d, 1H); 3,80 (s, 3H); 2,92–2,60 (m, 4H).
17.	Szám. C, 78,51; H, 5,80; N, 7,32 Tal. C, 78,27; H, 5,83; N, 7,24	3400; 3200; 1640; 1595; 1532	337 (M–C ₂ H ₄ OH)+; 232; 204	9,20 (d, 1H); 8,31 (d, 2H); 8,14 (d, 1H); 8,08 (s, 1H); 8,04 (d, 1H); 7,82 (dd, 1H); 7,64–7,51 (m, 4H); 7,47 (d, 2H); 7,37 (dd, 2H); 7,27 (dd, 1H); 5,10 (dd, 1H); 4,81 (d, 1H); 4,13 (dd, 1H); 1,18 (d, 3H).
18.	Szám. C, 78,76; H, 6,10; N, 7,07 Tal. C, 78,60; H, 6,08; N, 7,00	3260; 3220; 1632; 1550*	396 (M+.); 367; 262; 219	9,24 (d, 1H); 8,07 (d, 1H); 7,97 (dd, 2H); 7,76–7,70 (m, 1H); 7,62–7,51 (m, 5H); 7,46 (d, 2H); 7,39 (dd, 2H); 7,29 (dd, 1H); 5,10 (dt, 1H); 3,52 (s, 3H); 1,82 (dq, 2H); 1,00 (t, 3H).
19.	Szám. C, 82,43; H, 7,16; N, 6,63 Tal. C, 82,31; H, 7,20; N, 6,58	3240; 1630; 1540	423 (MH+)*	(353 K): 8,89 (d br, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,70 (dd, 1H); 7,60–7,42 (m, 9H); 7,36 (dd, 2H); 7,28 (dd, 1H); 5,13 (dt, 1H); 2,66 (m, 2H); 1,90 (ddq, 2H); 1,30 (m, 2H); 1,00 (t, 3H); 0,95 (m, 2H); 0,57 (t br, 3H).
20.	Szám. C, 77,04; H, 5,54; N, 6,42 Tal. C, 76,81; H, 5,54; N, 6,35	3290; 1760; 1645; 1590; 1532	436 (M+.); 377; 272; 271	(353 K): 9,50 (d, 1H); 8,08 (d, 1H); 7,88 (d, 1H); 7,80–7,72 (m, 2H); 7,60 (dd, 1H); 7,52 (dd, 2H); 7,47–7,30 (m, 6H); 5,90 (d, 1H); 2,60 (t, 2H); 2,57 (t, 2H); 2,26–2,06 (m, 2H).
21.	Szám. C, 82,63; H, 7,61; N, 6,22 Tal. C, 82,84; H, 7,64; N, 6,16	3270; 1635; 1550*	450 (M+.); 421; 316	(373 K): 8,71 (d br, 1H); 7,99 (d, 1H); 7,70 (m, 2H); 7,52–7,42 (m, 8H); 7,37 (dd, 2H); 7,27 (dd, 1H); 5,12 (dt, 1H); 2,67 (dd, 2H); 1,91 (ddq, 2H); 1,36–1,26 (m, 2H); 1,12–1,02 (m, 2H); 1,00 (t, 3H); 1,00–0,90 (m, 4H); 0,76 (t, 3H).
22.	Szám. C, 82,07; H, 6,36; N, 7,36 Tal. C, 81,95; H, 6,33; N, 7,30	3260; 1630; 1535	380 (M+.); 351; 246; 218	(353 K): 8,90 (d br, 1H); 8,01 (d, 1H); 7,72 (dd, 1H); 7,65 (d br, 1H); 7,60–7,49 (m, 6H); 7,46 (d, 2H); 7,38 (dd, 2H); 7,24 (dd, 1H); 5,12 (dt, 1H); 2,30 (s, 3H); 1,98–1,78 (m, 2H); 0,99 (t, 3H).
23.	Szám. C, 82,07; H, 6,36; N, 7,36 Tal. C, 81,80; H, 6,37; N, 7,30	3260; 1630; 1535	380 (M+.); 351; 246; 218	(353 K): 8,90 (d br, 1H); 8,01 (d, 1H); 7,72 (dd, 1H); 7,65 (d br, 1H); 7,60–7,49 (m, 6H); 7,46 (d, 2H); 7,38 (dd, 2H); 7,24 (dd, 1H); 5,12 (dt, 1H); 2,30 (s, 3H); 1,98–1,78 (m, 2H); 0,99 (t, 3H).
24.	Szám. C, 73,22; H, 5,20; N, 6,57 Tal. C, 72,88; H, 5,25; N, 6,44	3282; 1750; 1640; 1530	426 (M+.); 367; 277	9,65 (d, 1H); 8,18 (d, 1H); 8,11 (d, 1H); 7,96 (s, 1H); 7,83 (dd, 1H); 7,81 (dd, 1H); 7,66 (dd, 1H); 7,54–7,46 (m, 3H); 7,44–7,33 (m, 3H); 7,22 (d, 1H); 7,13 (dd, 1H); 5,80 (d, 1H); 3,87 (s, 1H); 3,71 (s, 3H).
25.	Szám. C, 84,13; H, 5,92; N, 6,33 Tal. C, 82,28; H, 5,86; N, 6,19	3250; 1630; 1545	442 (M+.); 413; 308; 280	8,86 (d, 1H); 8,13 (d, 1H); 7,83 (dd, 1H); 7,71–7,59 (m, 2H); 7,31–7,14 (m, 12H); 7,04 (d br, 2H); 4,75 (dt, 1H); 1,58–1,42 (m, 2H); 0,63 (t br, 3H).
26.	Szám. C, 72,45; H, 4,62; N, 6,76 Tal. C, 72,19; H, 4,66; N, 6,69	3320; 1745; 1650; 1595	414 (M+.); 355; 250; 222	9,70 (d, 1H); 8,21 (d, 1H); 8,16 (d, 1H); 8,07 (dd, 1H); 7,90 (d, 1H); 7,86 (dd, 1H); 7,72 (dd, 1H); 7,64–7,55 (m, 1H); 7,51 (dd, 1H); 7,45–7,34 (m, 4H); 5,80 (d, 1H); 3,75 (s, 3H).

5. táblázat (folytatás)

Pl.	Elementáranalízis	IR (KBr); cm ⁻¹	MS (EI; forrás 200 °C; 70 eV; 200 µA)	300 MHz ¹ H-NMR (DMSO), 303 K
27.	Szám. C, 69,03; H, 4,62; N, 6,44 Tal. C, 68,97; H, 4,63; N, 6,43	3250; 1650; 1585; 1550	434 (M+.); 405; 232; 204	9,50 (d, 1H); 8,31 (d, 2H); 8,15 (d, 1H); 8,10 (s, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,81 (dd, 1H); 7,72 (d, 1H); 7,66 (d, 1H); 7,64–7,52 (m, 4H); 7,46 (dd, 1H); 4,11 (dt, 1H); 1,83 (dq, 2H); 0,98 (t, 3H).
28.	Szám. C, 78,24; H, 5,47; N, 7,60 Tal. C, 78,49; H, 5,58; N, 7,41	3260; 1645; 1590; 1550	368 (M+.); 337; 232; 204	9,22 (d, 1H); 8,33 (d, 2H); 8,18 (s, 1H); 8,13 (d, 2H); 7,81 (dd, 1H); 7,64–7,51 (m, 4H); 7,46 (d, 2H); 7,37 (dd, 2H); 7,28 (dd, 1H); 5,21 (dt, 1H); 5,05 (t, 1H); 3,71 (dd, 2H).
29.	Szám. C, 81,93; H, 6,05; N, 7,64 Tal. C, 81,79; H, 6,06; N, 7,62	3260; 1650; 1595; 1550	366 (M+.); 337; 232; 204	9,24 (d, 1H); 8,30 (d, 2H); 8,14 (d, 1H); 8,09 (s, 1H); 8,02 (d, 1H); 7,82 (dd, 1H); 7,63–7,51 (m, 4H); 7,46 (d, 2H); 7,38 (dd, 2H); 7,24 (dd, 1H); 5,14 (dt, 1H); 1,95–1,78 (m, 2H); 0,98 (t, 3H).
30.	Szám. C, 76,08; H, 5,40; N, 6,83 Tal. C, 75,88; H, 5,37; N, 7,08	3260; 1755; 1735; 1640; 1580; 1530	410 (M+.); 351; 261; 246; 217	9,70 (d, 1H); 8,02 (d, 1H); 7,76 (dd, 1H); 7,70–7,47 (m, 9H); 7,47–7,34 (m, 3H); 6,82 (d, 1H); 3,75 (s, 3H); 2,32 (s br, 3H).
31.	Szám. C, 82,08; H, 6,36; N, 7,36 Tal. C, 81,82; H, 6,34; N, 7,33	3220; 1630; 1550	380 (M+.); 351; 246; 217	(353 K): 9,00 (d, 1H); 8,01 (d, 1H); 7,37 (dd, 1H); 7,60–7,48 (m, 7H); 7,45 (d, 2H); 7,38 (dd, 2H); 7,28 (dd, 1H); 5,10 (dt, 1H); 2,28 (s, 3H); 2,00–1,80 (m, 2H); 1,00 (t, 3H).
32.	Szám. C, 69,69; H, 4,45; N, 6,50 Tal. C, 69,58; H, 4,49; N, 6,49	3270; 1750; 1670; 1595; 1520	430 (M+.); 371; 266; 238; 203	9,78 (d, 1H); 8,29 (d, 2H); 8,24 (d, 1H); 8,19 (d, 1H); 8,16 (s, 1H); 7,73 (dd, 1H); 7,61–7,49 (m, 5H); 7,47–7,36 (m, 3H); 5,80 (d, 1H); 3,79 (s, 3H).
33.	Szám. C, 76,49; H, 5,40; N, 6,82 Tal. C, 76,74; H, 5,40; N, 6,88	3240; 1750; 1665; 1590; 1510; 1500	410 (M+.); 351; 246; 218	9,70 (d, 1H); 8,26 (d, 2H); 8,08 (s, 1H); 8,03 (d, 1H); 7,96 (s, 1H); 7,68 (dd, 1H); 7,60–7,50 (m, 5H); 7,48–7,36 (m, 3H); 5,80 (d, 1H); 3,79 (s, 3H); 2,50 (s, 3H).
34.	Szám. C, 78,51; H, 5,79; N, 7,32, Tal. C, 78,78; H, 5,78; N, 7,23	3220; 1740; 1695; 1535	382 (M+.); 337; 232; 204	9,35 (d, 1H); 8,32 (d, 2H); 8,14 (d, 1H); 8,11 (d, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,84 (dd, 1H); 7,64 (dd, 1H); 7,61–7,54 (m, 3H); 7,50 (d, 2H); 7,40 (dd, 2H); 7,30 (dd, 1H); 5,41 (dt, 1H); 3,73–3,60 (m, 2H); 3,36 (s, 3H).
35.	Szám. C, 69,69; H, 4,45; N, 6,50 Tal. C, 70,27; H, 4,46; N, 6,45	3240; 1750; 1670; 1590; 1550; 1500	430 (M+.); 371; 266; 238; 203	9,80 (d, 1H); 8,29 (d, 2H); 8,27 (d, 1H); 8,21 (s, 1H); 8,16 (d, 1H); 7,86 (dd, 1H); 7,61–7,51 (m, 5H); 7,48–7,38 (m, 3H); 5,80 (d, 1H); 3,75 (s, 3H).
36.	Szám. C, 76,40; H, 5,70; N, 6,60 Tal. C, 76,44; H, 5,72; N, 6,62	3240; 1760; 1640; 1540	425 (MH+)*	(353 K): 9,52 (d, 1H); 8,01 (d, 1H); 7,89 (s br, 1H); 7,74 (dd, 1H); 7,60 (dd, 1H); 7,54–7,48 (m, 7H); 7,44–7,33 (m, 3H); 4,88 (d, 1H); 3,78 (s, 3H); 2,91–2,68 (m, 2H); 0,91 (1,3H).
37.	Szám. C, 82,08; H, 6,36; N, 7,36 Tal. C, 82,21; H, 6,39; N, 7,34	3300; 1635; 1590; 1545	380 (M+.); 337; 232; 204	9,28 (d, 1H); 8,14 (d, 1H); 8,07 (s, 1H); 8,01 (d, 1H); 7,82 (dd, 1H); 7,64–7,51 (m, 4H); 7,46 (d, 2H); 7,39 (dd, 2H); 7,28 (dd, 1H); 5,15 (dt, 1H); 1,94–1,69 (m, 2H); 1,54–1,29 (m, 2H); 0,95 (t, 3H).
38.	Szám. C, 82,20; H, 6,64; N, 7,10 Tal. C, 82,34; H, 6,64; N, 7,07	3240; 1640; 1550	395 (MH+); Cl; metán gázreagens; P 5000 mTorr; forrás 150 °C	(353 K): 8,91 (d, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,71 (dd, 1H); 7,68–7,48 (m, 7H); 7,45 (d, 2H); 7,39 (dd, 2H); 7,29 (dd, 1H); 5,11 (dt, 1H); 2,78–2,62 (m, 2H); 2,00–1,80 (m, 2H); 1,00 (1,3H); 0,90 (t br, 3H).

5. táblázat (folytatás)

Pl.	Elementáranalízis	IR (KBr); cm ⁻¹	MS (EI; forrás 200 °C; 70 eV; 200 μA)	300 MHz ¹ H-NMR (DMSO), 303 K
39.	Szám. C, 77,48; H, 4,93; N, 8,21 Tal. C, 77,25; H, 4,99; N, 8,07	3330; 1790; 1720; 1665; 1530	511 (M+.); 482; 377; 349; 321	(353 K): 8,90 (d, 1H); 8,20 (d, 1H); 7,94 (dd, 1H); 7,88–6,90 (m, 5H); 7,74 (d, 1H); 7,69 (dd, 1H); 7,48–7,42 (m, 2H); 7,36–7,31 (m, 3H); 7,25–7,20 (m, 2H); 7,18–7,10 (m, 2H); 4,85 (dt, 1H); 1,73 (ddq, 1H); 0,82 (t, 3H).
40.	Szám. C, 82,32; H, 6,91; N, 6,86 Tal. C, 82,02; H, 6,95; N, 6,90	3250; 1635; 1550	408 (M+.); 379, 289, 274; 246	(373 K): 8,72 (d, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,70 (dd, 1H); 7,55–7,42 (m, 9H); 7,38 (dd, 2H); 7,28 (dd, 1H); 5,15 (dt, 1H); 2,66 (dd, 2H); 1,94 (ddq, 2H); 1,33 (m, 2H); 1,01 (t, 3H); 0,56 (t, 3H).
41.	Szám. C, 58,02; H, 4,12; N, 5,20; Br, 29,69 Tal. C, 58,14; H, 4,18; N, 5,22; Br, 29,44	3250; 1650; 1540	537/539/541 (MH+)*	(353 K): 8,95 (d, 1H); 7,96 (d, 1H); 7,83 (dd, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,71 (d, 2H); 7,55 (d, 2H); 7,45 (dd, 2H); 7,39 (dd, 2H); 7,30 (dd, 1H); 5,10 (dt, 1H); 2,92 (s, 3H); 2,30 (s, 3H); 1,88 (ddq, 2H); 1,01 (1,3H).
42.	Szám. C, 67,98; H, 5,04; N, 6,10; Br, 17,39 Tal. C, 68,04; H, 5,02; N, 6,05; Br, 17,26	3260; 1640; 1540	459/461 (MH+)*	(353 K): 8,94 (d br, 1H); 7,96 (d, 1H); 7,81 (dd, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,60–7,49 (m, 4H); 7,45 (d, 2H); 7,40 (dd, 2H); 7,30 (dd, 1H); 5,10 (dt, 1H); 2,30 (s, 3H); 1,89 (ddq, 2H); 1,01 (t, 3H).
43.	Szám. C, 73,22; H, 5,20; N, 6,57 Tal. C, 73,41; H, 5,39; N, 6,61	3200; 1750; 1665; 1620; 1520	426 (M+.); 367; 262; 234	9,70 (d, 1H); 8,24 (d, 2H); 8,08 (s, 1H); 8,05 (d, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,58–7,35 (m, 9H); 5,80 (d, 1H); 3,89 (s, 3H); 3,74 (s, 3H).
44.	Szám. C, 74,30; H, 4,62; N, 6,42 Tal. C, 74,28; H, 4,61; N, 6,41	3200; 1750; 1660; 1590; 1550; 1525; 1500	436 (M+.); 337; 272; 244	9,80 (d, 1H); 8,18 (d, 1H); 8,11 (d, 1H); 8,09 (s, 1H); 7,90 (s, 1H); 7,87 (dd, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,77 (d, 1H); 7,67 (dd, 1H); 7,54 (d, 2H); 7,47–7,31 (m, 5H); 5,80 (d, 1H); 3,78 (s, 3H).
45.	Szám. C, 84,08; H, 5,65; N, 6,54 Tal. C, 84,13; H, 5,65; N, 6,51	3320; 1635; 1590; 1530	337 (M–C ₇ H ₇) ⁺ ; 232; 204; 91	9,32 (ABXY, 1H); 8,22 (d, 2H); 8,09 (d, 1H); 7,78 (dd, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,64–7,52 (m, 6H); 7,50–7,28 (m, 9H); 5,53 (ABXY, 1H); 3,20 (ABXY, 1H); 3,16 (ABXY, 1H).
46.	Szám. C, 70,91; H, 4,22; N, 6,89; F, 14,02 Tal. C, 70,86; H, 4,17; N, 6,92; F, 13,88	3300; 1655; 1590; 1540; 1500	406 (M+.); 386; 232; 204	10,15 (d, 1H); 8,30 (dd, 2H); 8,18 (d, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,98 (d, 1H); 7,86 (dd, 1H); 7,75–7,42 (m, 9H); 6,21 (m, 1H).
47.	Szám. C, 78,74; H, 6,10; N, 7,06 Tal. C, 78,72; H, 6,10; N, 7,01	3250; 1635; 1550; 1500	396 (M+.) 1367; 262; 219	9,24 (d, 1H); 8,07 (d, 1H); 7,97 (dd, 2H); 7,76–7,70 (m, 1H); 7,62–7,51 (m, 5H); 7,46 (d, 2H); 7,39 (dd, 2H); 7,29 (dd, 1H); 5,10 (dt, 1H); 3,52 (s, 3H); 1,82 (dq, 2H); 1,00 (t, 3H).
48.	Szám. C, 82,18; H, 6,64; N, 7,10 Tal. C, 81,93; H, 6,64; N, 7,05	3250; 1630; 1540; 1500	394 (M+.); 365; 275; 260	(353 K): 8,90 (d br, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,70 (dd, 1H); 7,56–7,42 (m, 9H); 7,38 (dd, 2H); 7,29 (dd, 1H); 5,13 (dt, 1H); 2,72 (m, 2H); 1,90 (ddq, 2H); 1,00 (t, 3H); 0,90 (t br, 3H).
49.	Szám. C, 74,90; H, 5,28; N, 6,99; Tal. C, 74,67; H, 5,33; N, 7,03	3270; 1645; 1590; 1550; 1495; 770	400 (M+.); 371; 232; 204	9,20 (d, 1H); 8,32 (d, 2H); 8,08 (dd, 2H); 8,06 (s, 1H); 7,82 (t, 1H); 7,65–7,40 (m, 8H); 5,00 (dt, 1H); 1,93–1,73 (m, 2H); 0,98 (t, 3H).

5. táblázat (folytatás)

Pl.	Elementáranalízis	IR (KBr); cm^{-1}	MS (EI; forrás 200 °C; 70 eV; 200 μA)	300 MHz $^1\text{H-NMR}$ (DMSO), 303 K
50.	Szám. C, 76,08; H, 5,40; N, 6,82 Tal. C, 76,16; H, 5,42; N, 6,84	1750; 1640; 1595; 1550	411 (MH+); 232; 204*	8,32 (d, 2H); 8,16 (d, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,88 (dd, 1H); 7,71 (dd, 1H); 7,60–7,42 (m, 9H); 3,86 (s, 3H); 2,56 (s, 3H).
51.	Szám. C, 68,64; H, 4,51; N, 6,96 Tal. C, 68,52; H, 4,53; N, 6,94	3290; 1740; 1640; 1590; 1530	402 (M+.); 343; 238; 210	9,72 (d, 1H); 8,47 (dd, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,07 (d, 1H); 8,05 (s, 1H); 7,96 (dd, 1H); 7,81 (dd, 1H); 7,71 (dd, 1H); 7,62 (dd, 1H); 7,53 (d, 2H); 7,46–7,36 (m, 3H); 5,78 (d, 1H); 3,78 (s, 3H).
52.	Szám. C, 76,76; H, 5,25; N, 6,63 Tal. C, 76,39; H, 5,25; N, 6,55	3250; 1750; 1660; 1590; 1520	422 (M+.); 258; 230	9,70 (d, 1H); 8,45 (dd, 1H); 8,18 (d, 1H); 7,80–7,38 (m, 11H); 5,83 (d, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,20–2,80 (s br, 4H).
53.	Szám. C, 71,68; H, 4,97; N, 10,90 Tal. C, 71,39; H, 4,99; N, 10,81	3410; 3250; 1740; 1678; 1600*	385 (M+.); 221; 193	11,68 (s br, 1H); 9,71 (d, 1H); 8,17 (d, 1H); 7,99 (d, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,66 (dd, 1H); 7,58–7,35 (m, 6H); 7,00 (s br, 2H); 6,22 (s br, 1H); 5,75 (d, 1H); 3,73 (s, 3H).
54.	Szám. C, 65,50; H, 4,25; N, 10,42 Tal. C, 65,48; H, 4,22; N, 10,38	3300; 1755; 1645; 1585; 1530	344 (M–COOCH ₃)+; 239; 211	9,82 (d, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,19 (d, 1H); 8,14 (d, 1H); 8,10 (d, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,88 (dd, 1H); 7,73 (dd, 1H); 7,53 (d, 2H); 7,47–7,36 (m, 3H); 5,80 (d, 1H); 3,78 (s, 3H).
55.	Szám. C, 82,39; H, 5,53; N, 7,69 Tal. C, 82,31; H, 5,52; N, 7,65	3240; 1640; 1590; 1545	365 (MH)+*	9,20 (d, 1H); 8,31 (d, 2H); 8,27 (d, 1H); 8,16 (s, 1H); 8,14 (d, 1H); 7,85 (dd, 1H); 7,68 (dd, 1H); 7,62–7,46 (m, 4H); 7,32–7,23 (m, 3H); 5,69 (dt, 1H); 3,08–2,85 (m, 2H); 2,64–2,52 (m, 1H); 2,10–1,96 (m, 1H).
56.	Szám. C, 82,20; H, 6,64; N, 7,10 Tal. C, 82,29; H, 6,66; N, 7,05	3270; 1640; 1590; 1540	394 (M+.); 337; 232; 204	9,12 (d, 1H); 8,30 (d, 2H); 8,14 (d, 1H); 8,07 (s, 1H); 8,02 (d, 1H); 7,82 (dd, 1H); 7,64–7,52 (m, 4H); 7,46 (d, 2H); 7,39 (dd, 2H); 7,28 (dd, 1H); 5,13 (dt, 1H); 1,96–1,71 (m, 2H); 1,48–1,27 (m, 4H); 0,9 (t, 3H).
57.	Szám. C, 76,08; H, 5,40; N, 6,82 Tal. C, 75,92; H, 5,44; N, 6,77	3300; 1752; 1642; 1590; 1530	410 (M+.); 351; 246; 218; 203	9,74 (d, 1H); 8,20 (d, 2H); 8,18 (d, 1H); 8,12 (d, 1H); 8,08 (s, 1H); 7,82 (dd, 1H); 7,64 (dd, 1H); 7,54 (d, 2H); 7,47–7,36 (m, 5H); 5,8 (d, 1H); 3,79 (s, 3H); 2,40 (s, 3H).
58.	Szám. C, 82,53; H, 7,39; N, 6,42 Tal. C, 82,59; H, 7,45; N, 6,39	3260; 1650; 1590; 1550; 1540	337 (M–C ₇ H ₁₅) ⁺ ; 249; 232; 204	9,28 (d, 1H); 8,29 (d, 2H); 8,14 (d, 1H); 8,07 (s, 1H); 8,02 (d, 1H); 7,82 (dd, 1H); 7,64–7,52 (m, 4H); 7,46 (d, 2H); 7,38 (dd, 2H); 7,28 (dd, 1H); 5,14 (dt, 1H); 1,98–1,71 (m, 2H); 1,30–1,20 (m, 10H); 0,86 (t br, 3H).
59.	Szám. C, 76,08; H, 5,40; N, 6,82 Tal. C, 76,21; H, 5,40; N, 6,79	3400; 3100; 1742; 1665; 1590; 1530	410 (M+.); 261; 218	9,70 (d, 1H); 8,22 (d, 1H); 8,10 (d, 1H); 7,84 (dd, 1H); 7,70 (dd, 1H); 7,67 (s, 1H); 7,56 (d, 1H); 7,50 (dd, 2H); 7,45–7,33 (m, 5H); 5,80 (d, 1H); 3,78 (s, 3H); 2,42 (s, 3H).
60.	Szám. C, 73,22; H, 5,20; N, 6,57 Tal. C, 72,89; H, 5,20; N, 6,48	3300; 1750; 1645; 1590; 1520	426 (M+.); 367; 262; 234; 219; 191	9,72 (d, 1H); 8,25 (d, 2H); 8,17 (d, 1H); 8,09 (d, 1H); 8,07 (s, 1H); 7,80 (dd, 1H); 7,62 (dd, 1H); 7,54 (dd, 2H); 7,46–7,36 (m, 3H); 7,12 (d, 2H); 5,80 (d, 1H); 3,89 (s, 3H); 3,75 (s, 3H).

5. táblázat (folytatás)

Pl.	Elementáranalízis	IR (KBr); cm ⁻¹	MS (EI; forrás 200 °C; 70 eV; 200 µA)	300 MHz ¹ H-NMR (DMSO), 303 K
61.	Szám. C, 82,62; H, 6,16; N, 7,14 Tal. C, 82,76; H, 6,18; N, 7,19	3230; 1640; 1590; 1550*	392 (M+.); 249; 232, 204	9,00 (s, 1H); 8,32 (dd, 2H); 8,13 (d, 1H); 8,05 (s, 1H); 7,93 (d, 1H); 7,81 (dd, 1H); 7,64–7,52 (m, 6H); 7,39 (dd, 2H); 7,26 (dd, 1H); 2,61–2,50 (m, 2H); 2,10–2,00 (m, 2H); 2,00–1,75 (m, 4H).
62.	Szám. C, 72,80; H, 4,89; N, 6,79 Tal. C, 72,86; H, 4,91; N, 6,75	3500; 3100; 1750; 1670; 1640; 1590	412 (M+.); 353; 248; 220	9,90 (s, 1H); 9,70 (d, 1H); 8,14 (d, 2H); 8,14 (d, 1H); 8,06 (d, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,78 (dd, 1H); 7,60 (dd, 1H); 7,53 (dd, 2H); 7,46–7,35 (m, 3H); 6,94 (d, 2H); 5,80 (d, 3H); 3,75 (s, 3H).
63.	Szám. C, 70,90; H, 4,58; N, 6,36 Tal. C, 70,73; H, 4,59; N, 6,35	3350; 1735; 1655; 1590	440 (M+.); 381; 276; 248	9,70 (d, 1H); 8,17 (d, 1H); 8,09 (d, 1H); 8,06 (s, 1H); 7,88 (d, 1H); 7,85 (dd, 1H); 7,80 (dd, 1H); 7,62 (dd, 1H); 7,42 (dd, 2H); 7,46–7,36 (m, 3H); 7,10 (d, 2H); 6,13 (s, 2H); 5,73 (d, 1H); 3,73 (s, 3H).
64.	Szám. C, 81,94; H, 6,05; N, 7,64 Tal. C, 82,02; H, 6,07; N, 7,60	3220; 1640; 1590; 1545	366 (M+.); 351; 248; 232; 204	9,01 (s br, 1H); 8,34 (dd, 2H); 8,15 (s, 1H); 8,13 (d, 1H); 8,01 (d, 1H); 7,81 (dd, 1H); 7,66–7,52 (m, 6H); 7,39 (dd, 2H); 7,25 (dd, 1H).
65.	Szám. C, 82,07; H, 6,36; N, 7,36 Tal. C, 82,15; H, 6,36; N, 7,41	3320; 1640; 1590; 1530	380 (M+.); 351; 232; 204	9,20 (d, 1H); 8,29 (dd, 2H); 8,14 (d, 1H); 8,06 (s, 1H); 8,03 (d, 1H); 7,81 (dd, 1H); 7,64–7,50 (m, 4H); 7,34 (d, 2H); 7,19 (d, 2H); 5,00 (dt, 1H); 2,30 (s, 3H); 1,93–1,73 (m, 2H); 0,98 (t, 3H).
66.	Szám. C, 71,68; H, 4,97; N, 10,90 Tal. C, 70,42; H, 4,99; N, 10,56	3360; 3240; 1750; 1630; 1600; 1560	385 (M+.); 326; 221; 193	11,20 (s br, 1H); 9,65 (d, 1H); 8,05 (d, 1H); 7,93 (d, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,70 (dd, 1H); 7,67 (m, 1H); 7,55–7,34 (m, 6H); 6,87 (m, 1H); 6,80 (m, 1H); 6,77 (d, 1H); 3,75 (s, 3H).
67.	Szám. C, 64,53; H, 3,90; N, 6,02; Cl, 15,24 Tal. C, 64,59; H, 3,95; N, 5,94; Cl, 15,03	3200; 1755; 1635; 1590; 1535	464 (M+.); 405; 300; 272; 237	9,70 (d, 1H); 8,55 (d, 1H); 8,30 (dd, 1H); 8,22 (d, 1H); 8,21 (s, 1H); 8,17 (d, 1H); 7,86 (dd, 1H); 7,84 (d, 1H); 7,70 (dd, 1H); 7,54 (dd, 2H); 7,47–7,36 (m, 3H); 5,78 (d, 1H); 3,74 (s, 3H).
68.		3300; 1635; 1590; 1530; 1495; 770	338; 337; 255; 233; 232; 204	9,18 (d br, 1H); 8,35 (d, 2H); 8,20 (s, 1H); 8,13 (d, 1H); 8,07 (d, 1H); 7,81 (dd, 1H); 7,63–7,51 (m, 4H); 7,44 (d, 2H); 7,38 (dd, 2H); 7,28 (dd, 1H); 5,08 (dt br, 1H); 2,89 (d, 2H); 1,60 (s br, 2H).
69.	Szám. C, 78,71; H, 6,08; N, 11,01 Tal. C, 78,45; H, 6,10; N, 10,96	3490; 3380; 3260; 1630; 1600	381 (M+.); 352; 247; 219; 218	9,20 (d, 1H); 7,87 (m, 1H); 7,70 (d, 2H); 7,59–7,26 (m, 11H); 5,08 (dt, 1H); 4,80 (s br, 2H); 2,81 (dq, 2H); 0,95 (t, 3H).
70.	Szám. C, 74,90; H, 5,28; N, 6,99; Cl, 8,84 Tal. C, 74,88; H, 5,25; N, 6,98; Cl, 8,92	3230; 1640; 1550	400 (M+.); 371; 266; 238; 203	9,37 (d, 1H), 8,10 (d, 1H); 7,85 (dd, 1H); 7,75–7,35 (m, 12H); 5,07 (dt, 1H); 1,80 (dq, 2H); 0,98 (t, 3H).
71.	Szám. C, 67,42; H, 4,75; N, 6,29; Br, 17,94 Tal. C, 67,57; H, 4,80; N, 6,31; Br, 18,00	3240; 1640; 1545	444/446 (M+.); 415/417; 310/312; 203	9,35 (d, 1H); 8,10 (d, 1H); 7,85 (dd br, 1H); 7,70–7,30 (m, 12H); 5,05 (dt, 1H); 1,81 (dq, 2H); 0,99 (t, 3H).

5. táblázat (folytatás)

Pl.	Elementáranalízis	IR (KBr); cm ⁻¹	MS (EI; forrás 200 °C; 70 eV; 200 µA)	300 MHz ¹ H-NMR (DMSO), 303 K
72.	Szám. C, 82,07; H, 6,36; N, 7,36 Tal. C, 82,00; H, 6,36; N, 7,33	3240; 1630; 1590; 1545	381 (MH ⁺); TSP, ammónium-acetát (50 mM)/acetonitril 60:40 eluens; forrás 250 °C	9,24 (d, 1H); 8,29 (d, 2H); 8,14 (d, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,96 (d, 1H); 7,81 (dd, 1H); 7,64–7,51 (m, 4H); 7,47–7,36 (m, 4H); 7,29 (dd, 1H); 4,90 (dd, 1H); 2,19–2,02 (m, 1H); 1,08 (d, 3H); 0,80 (d, 3H).
73.	Szám. C, 81,94; H, 6,05; N, 7,64 Tal. C, 79,33; H, 5,82; N, 7,34	3320; 1635; 1590; 1535	366 (M ⁺); 337; 232; 204	9,24 (d, 1H); 8,30 (d, 2H); 8,14 (d, 1H); 8,09 (s, 1H); 8,02 (d, 1H); 7,82 (dd, 1H); 7,63–7,51 (m, 4H); 7,46 (d, 2H); 7,38 (dd, 2H); 7,24 (dd, 1H); 5,14 (dt, 1H); 1,95–1,78 (m, 2H); 0,98 (t, 3H).
74.	Szám. C, 81,94; H, 6,05; N, 7,64 Tal. C, 82,08; H, 6,09; N, 7,59	3280; 1637; 1590; 1540	366 (M ⁺); 337; 232; 204	9,24 (d, 1H); 8,30 (d, 2H); 8,14 (d, 1H); 8,09 (s, 1H); 8,02 (d, 1H); 7,82 (dd, 1H); 7,63–7,51 (m, 4H); 7,46 (d, 2H); 7,38 (dd, 2H); 7,24 (dd, 1H); 5,14 (dt, 1H); 1,95–1,78 (m, 2H); 0,98 (t, 3H).
75.	Szám. C, 72,45; H, 4,62; N, 6,76 Tal. C, 72,28; H, 4,59; N, 6,79	3280; 1740; 1650; 1630; 1550	414 (M ⁺); 355; 250; 222	9,75 (d, 1H); 8,28 (dd, 2H); 8,21 (dd, 1H); 8,2 (s, 1H); 7,95 (dd, 1H); 7,77 (ddd, 1H); 7,61–7,50 (m, 5H); 7,47–7,36 (m, 3H); 5,80 (d, 1H); 3,74 (s, 3H).
76.	Szám. C, 74,60; H, 6,51; N, 6,96 Tal. C, 74,32; H, 6,50; N, 6,90	1740; 1665; 1595; 1535	402 (M ⁺); 238; 210	9,61 (d, 1H); 8,11 (d, 1H); 7,99 (d, 1H); 7,75 (dd, 1H); 7,59 (dd, 1H); 7,50 (d, 2H); 7,47–7,35 (m, 4H); 5,74 (d, 1H); 3,72 (s, 3H); 2,90 (tt, 1H); 2,00–1,20 (m, 10H).
77.	Szám. C, 69,69; H, 4,45; N, 6,50 Tal. C, 69,81; H, 4,45; N, 6,54	3290; 1745; 1660; 1640; 1585; 1530	431 (MH ⁺)*	9,71 (d, 1H); 8,37 (s, 1H); 8,30–8,15 (m, 3H); 7,85 (dd, 1H); 7,69 (dd, 1H); 7,63–7,38 (m, 8H); 5,79 (d, 1H); 3,74 (s, 3H).
78.	Szám. C, 69,69; H, 4,44; N, 6,50 Tal. C, 69,90; H, 4,42; N, 6,57	3290; 1745; 1660; 1600; 1520	431 (MH ⁺); TSP, ammónium-acetát (0,1 M)/acetonitril 60:40 eluens; forrás 250 °C	9,70 (d, 1H); 8,24 (d, 1H); 8,14 (d, 1H); 7,87 (dd, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,76–7,62 (m, 3H); 7,58–7,48 (m, 4H); 7,44–7,34 (m, 3H); 5,80 (d, 1H); 3,72 (s, 3H).
79.	Szám. C, 78,51; H, 5,80; N, 7,32 Tal. C, 78,55; H, 5,82; N, 7,26	3310; 3110; 1645; 1575; 1535	382 (M ⁺); 353; 264; 247; 219	9,80 (s, 1H); 9,11 (d, 1H); 8,00–7,94 (m, 3H); 7,61–7,42 (m, 8H); 7,38 (dd, 2H); 7,28 (dd, 1H); 5,06 (dt, 1H); 1,82 (ddq, 2H); 0,97 (t, 3H).
80.	Szám. C, 71,36; H, 4,88; N, 6,16 Tal. C, 71,39; H, 4,88; N, 6,17	3320; 1760; 1735; 1650; 1530	455 (MH ⁺)*	9,74 (d, 1H); 8,24 (dd, 2H); 8,17 (s, 1H); 8,08 (dd, 1H); 7,70–7,50 (m, 7H); 7,46–7,35 (m, 3H); 5,75 (d, 1H); 3,75 (s, 3H).
81.	Szám. C, 72,80; H, 4,89; N, 6,79 Tal. C, 73,24; H, 5,00; N, 6,42	3360; 3300; 1745; 1650; 1600; 1560	413 (MH ⁺)*	9,69 (d, 1H); 9,68 (s, 1H); 8,49 (d, 2H); 8,12 (s, 1H); 7,64–7,35 (m, 10H); 7,18 (d, 1H); 5,79 (d, 1H); 3,77 (s, 3H).
82.	Szám. C, 64,53; H, 3,90; N, 6,02 Tal. C, 64,71; H, 3,96; N, 6,00	3240; 1740; 1645; 1595; 1550	464 (M ⁺); 405; 300; 272; 237	10,68 (d, 1H); 8,25 (d, 1H); 8,14 (d, 1H); 7,88 (dd, 1H); 7,82 (d, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,74 (dd, 1H); 7,74 (d, 1H); 7,62 (dd, 1H); 7,51 (d, 2H); 7,44–7,33 (m, 3H); 6,78 (d, 1H); 3,74 (s, 3H).
83.	Szám. C, 66,89; H, 4,72; N, 6,24; Cl, 7,90 Tal. C, 66,53; H, 4,74; N, 6,10; Cl, 7,48	3180; 1750; 1660; 1645; 1610; 1535; 1510	412 (M ⁺); 353; 232; 204	9,62 (d, 1H); 8,28 (d, 2H); 8,22 (d, 1H); 8,16 (d, 1H); 8,11 (s, 1H); 7,86 (dd, 1H); 7,68 (dd, 1H); 7,61–7,51 (m, 3H); 7,30 (d, 2H); 6,80 (d, 2H); 5,61 (d, 1H); 3,71 (s, 3H).

5. táblázat (folytatás)

Pl.	Elementáranalízis	IR (KBr); cm ⁻¹	MS (EI; forrás 200 °C; 70 eV; 200 µA)	300 MHz ¹ H-NMR (DMSO), 303 K
84.	Szám. C, 84,03; H, 5,35; N, 6,76 Tal. C, 83,27; H, 5,64; N, 7,05	3210; 1640; 1590; 1525	414 (M+.); 337; 232; 204	9,79 (d, 1H); 8,30 (dd, 2H); 8,15 (s, 1H); 8,12 (d, 1H); 8,02 (d, 1H); 7,81 (dd, 1H); 7,63–7,26 (m, 14H); 6,52 (d, 1H).
85.	Szám. C, 78,51; H, 5,80; N, 7,33 Tal. C, 78,49; H, 5,84; N, 7,26	3370; 1625; 1525	382 (M+.); 264; 247; 219	9,80 (s, 1H); 9,11 (d, 1H); 8,00–7,94 (m, 3H); 7,61–7,42 (m, 8H); 7,38 (dd, 2H); 7,28 (dd, 1H); 5,06 (dt, 1H); 1,82 (ddq, 2H); 0,97 (t, 3H).
86.	Szám. C, 78,51; H, 5,80; N, 7,33 Tal. C, 78,55; H, 5,84; N, 7,30	3270; 1650; 1630; 1570; 1535	382 (M+.); 264; 247; 219	9,80 (s, 1H); 9,11 (d, 1H); 8,00–7,94 (m, 3H); 7,61–7,42 (m, 8H); 7,38 (dd, 2H); 7,28 (dd, 1H); 5,06 (dt, 1H); 1,82 (ddq, 2H); 0,97 (t, 3H).
87.	Szám. C, 72,80; H, 4,89; N, 6,79 Tal. C, 72,12; H, 4,88; N, 6,63	3360; 1735; 1625; 1530	412 (M+.); 353; 248; 219	9,85 (s, 1H); 9,63 (d br, 1H); 7,97 (m, 3H); 7,89 (d br, 1H); 7,62–7,34 (m, 10H); 5,75 (d, 1H); 3,76 (s, 3H).
88.	Szám. C, 78,96; H, 6,37; N, 10,62 Tal. C, 78,63; H, 6,39; N, 10,65	3320; 1640; 1590; 1525; 770	395 (M+.); 232; 204	9,15 (d, 1H); 9,30 (d, 2H); 9,18 (dd, 2H); 8,06 (s, 1H); 7,80 (t, 1H); 7,70–7,20 (m, 9H); 5,30 (dt, 1H); 2,75 (dd, 1H); 2,45 (dd, 1H); 2,70 (s, 6H).
89.	Szám. C, 76,26; H, 5,66; N, 10,26 Tal. C, 75,74; H, 5,66; N, 10,06	3280; 1660; 1635; 1590	409 (M+.); 337; 232; 204	9,40 (d, 1H); 8,26 (d, 2H); 8,22 (d, 1H); 8,12 (d, 1H); 8,05 (s, 1H); 7,81 (dd, 1H); 7,62 (dd, 1H); 7,59–7,49 (m, 5H); 7,43–7,33 (m, 3H); 6,15 (d, 1H); 3,00 (s, 3H); 2,90 (s, 3H).
90.	Szám. C, 75,57; H, 5,02; N, 11,02 Tal. C, 75,23; H, 5,12; N, 10,88	3360; 3270; 1680; 1650; 1600	381 (M+.); 337; 232; 204	9,40 (d, 1H); 8,31 (d, 2H); 8,16 (s, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,12 (d, 1H); 7,81 (dd, 1H); 7,78 (s br, 1H); 7,64–7,50 (m, 6H); 7,41–7,30 (m, 3H); 7,23 (s br, 1H); 5,71 (d, 1H).
91.	Szám. C, 77,22; H, 5,79; N, 9,65 Tal. C, 76,91; H, 5,87; N, 9,56	3220; 1660; 1620; 1590	436 (MH+); TSP. ammónium-acetát (0,1 M)/acetonitril 60:40 eluens; forrás 250° C	9,48 (d, 1H); 8,27 (d, 2H); 8,23 (d, 1H); 8,12 (d, 1H); 8,06 (s, 1H); 8,02 (dd, 1H); 7,63 (dd, 1H); 7,60–7,50 (m, 5H); 7,45–7,33 (m, 3H); 5,92 (d, 1H); 3,82–3,71 (m, 1H); 3,53–3,26 (m, 2H); 3,16–3,08 (m, 1H); 1,98–1,68 (m, 4H).
92.	Szám. C, 68,82; H, 4,57; N, 6,69; Cl, 8,46 Tal. C, 68,42; H, 4,60; N, 6,56; Cl, 8,22	1740; 1670; 1635; 1610; 1540	382 (M+.); 337; 204	9,64 (d, 1H); 8,28 (d, 2H); 8,22 (d, 1H); 8,16 (d, 1H); 8,13 (s, 1H); 7,84 (dd, 1H); 7,66 (dd, 1H); 7,62–7,51 (m, 5H); 7,46–7,34 (m, 3H); 5,70 (d, 1H).

*olajmull; * FAB POS, tioglicerin mátrix, Xe-gáz, 8 KeV, forrás 50 °C

93. példa

(R,S)-N-[α-(Metoxi-karbonil)-benzil]-2-(4-klór-fenil)-
4-kinolinkarboxamid

2 g (7,0 mmol) 2-(4-klór-fenil)-4-kinolinkarbonsavat és 50
1,7 ml (15,4 mmol) N-metil-morfolint nitrogénatmoszféra
alatt feloldottunk 50 ml vízmentes tetrahidrofuranban.

Az oldatot lehűtöttük -20 °C hőmérsékletre, majd
hozzáadtunk 0,91 ml (7,0 mmol) izobutil-klór-formiátot.
Húsz perc elteltével a keverékhez hozzáadtuk 2,12 g
(10,5 mmol) metil-(R,S)-(fenil-glicinát)-hidroklorid és
1,3 ml (11,9 mmol) N-metil-morfolin 30 ml vízmentes
tetrahidrofuránnal készített oldatát, majd a reakcióke-
veréket egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten
kevertettük.

Ezt követően 5 ml vizet adtunk a reakciókeverék-
hez, majd vákuum alatt szárazra pároltuk. A maradékot
feloldottuk dietil-éterben, majd a szerves oldatot telített,
vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, a
szerves fázist elkülönítettük, vízmentes nátrium-szulfát
felett szárítottuk és vákuum alatt szárazra pároltuk.

A maradékként kapott olajat szilikagélen
(230–400 mesh) gyorskromatografáltuk, amelynek során
eluensként 7:3 térfogatarányú hexán/diizopropil-éter ol-
dószerkeletet alkalmaztunk. A 0,9 g nyersterméket dii-
zopropil-éter/toluol oldószerkeletből háromszor átkristá-
lyosítva 0,5 g mennyiségben nyertük a címvegyületet.

C₂₅H₁₉ClN₂O₃

60 Olvadáspont: 170–172 °C.

MT=430,90.

Elementáranalízis (%);

számított: C 69,72; H 4,45; N 6,50;

talált: C 69,82; H 4,47; N 6,48.

IR (KBr): 3280, 1740, 1670, 1635, 1590, 1530 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9,71 (d, 1H), 8,32 (d, 2H), 8,21 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,53 (dd, 2H), 7,46–7,38 (m, 3H), 5,79 (d, 1H), 3,74 (s, 3H).

MS (EI; forrás 200 °C; 70 eV; 200 μA): 430 (M+), 371, 266, 238, 203.

94. példa

(R)-N-[α -(Metoxi-karbonil)-4-metoxi-benzil]-2-fenil-4-kinolinkarboxamid

0,62 g (1,5 mmol) (R)-N-[α -(metoxi-karbonil)-4-hidroxi-benzil]-2-fenil-4-kinolinkarboxamidot (83. példa szerinti vegyületet) feloldottunk 30 ml vízmentes acetone és 2 ml vízmentes N,N-dimetil-formamid elegyében. Az oldathoz hozzáadtunk 0,14 g (0,75 mmol) kálium-karbonátot, majd a keveréket 30 percen keresztül kevertettük.

A keverékhez szobahőmérsékleten hozzáadtunk 0,093 ml (1,5 mmol) metil-jodidot, majd a reakciókeveréket 4 órán keresztül 40 °C hőmérsékleten melegítettük. Ezt követően további 0,104 g (0,75 mmol) kálium-karbonátot és 0,093 ml (1,5 mmol) metil-jodidot adtunk hozzá, és a reakciókeveréket újabb 6 órán keresztül visszafolytatás mellett forraltuk.

A reakciókeveréket vákuum alatt szárazra pároltuk, a maradékot feloldottuk etil-acetátban, majd az oldatot vízzel mostuk. A szerves fázist elkülönítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuum alatt szárazra pároltuk. Az így kapott maradékot dietil-éterből átkristályosítottuk. Ennek eredményeként 0,45 g mennyiségben nyertük a címvegyületet.

$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$

Olvadáspont: 160–162 °C,

MT=426,48.

Elementáranalízis (%);

számított: C 73,22; H 5,20; N 6,57;

talált: C 73,01; H 5,20; N 6,48.

IR (KBr): 3210, 1750, 1635, 1625, 1590, 1530, 1515 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9,65 (d, 1H), 8,28 (d, 2H), 8,21 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H), (dd, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,61–7,49 (m, 3H), 7,44 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 4,70 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).

MS (EI; forrás 200 °C; 70 eV; 200 μA): 426 (M+), 367, 232, 204.

95. példa

(R,S)-N-[α -Metil- α -(metoxi-karbonil)-benzil]-2-fenil-4-kinolinkarboxamid-hidroklorid

0,50 g (1,3 mmol) (R,S)-N-[α -(metoxi-karbonil)-benzil]-2-fenil-4-kinolinkarboxamidot (4. példa szerinti vegyületet) nitrogénatmoszféra alatt feloldottunk 10 ml vízmentes N,N-dimetil-formamidban.

Az oldatot lehűtöttük 0 °C hőmérsékletre, majd hozzáadtunk 0,052 g (1,3 mmol) 60 tömeg%-os nátrium-

hidrid-diszperziót. A szuszpenziót 20 percen keresztül 0 °C hőmérsékleten kevertettük, majd hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. Ezt követően 0,09 ml (1,4 mmol) metil-jodidot adtunk a szuszpenzióhoz, és a reakciókeveréket egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. Az utóbbi eljárási lépést további 0,052 g (1,3 mmol) 60 tömeg%-os nátrium-hidrid-diszperzió és 0,1 ml (1,6 mmol) metil-jodid hozzáadásával megismételtük.

A reakciókeveréket 6 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, ezt követően 10 ml telített, vizes ammónium-klorid-oldattal meghígítottuk, majd a reakciókeveréket vákuum alatt szárazra pároltuk. A maradékot feloldottuk metilén-dikloridban, az oldatot vízzel mostuk, a szerves fázist elkülönítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuum alatt szárazra pároltuk.

A maradékként kapott olajat szilikagélén (230–400 mesh) gyorskromatografáltuk, amelynek során eluensként 0,5% ammónium-hidroxidot tartalmazó, 3:2 térfogatarányú hexán/etil-acetát oldószerkeletet alkalmaztunk. Az így kapott 0,18 g nyersterméket feloldottuk dietil-éterben, majd az oldatot dietil-éteres hidrogén-klorid-oldattal reagáltattuk. Ennek eredményeként 0,15 g mennyiségben nyertük a címvegyületet.

$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$

MT=460,96.

IR (KBr): 1745, 1640, 1610 cm^{-1} .

MS (EI; forrás 200 °C; 70 eV; 200 μA): 424 (M+), 365, 232, 204.

96. példa

(R,S)-N-[α -(Metil-karbonil)-benzil]-2-fenil-4-kinolinkarboxamid

0,27 (3,1 mmol) oxalil-dikloridot nitrogénatmoszféra alatt feloldottunk 2,3 ml vízmentes metilén-dikloridban.

Az oldatot –55 °C hőmérsékletre hűtöttük, majd cseppenként hozzáadtuk 0,22 ml (3,1 mmol) dimetil-szulfoxid 0,7 ml vízmentes metilén-dikloriddal készített oldatát, miközben a hőmérséklet értékét –50 °C alatt tartottuk. A reakciókeveréket 7 percen keresztül –55 °C hőmérsékleten kevertettük, majd hozzáadtuk 0,97 g (2,5 mmol) (R,S)-N-[α -(1-hidroxi-etil)-benzil]-2-fenil-4-kinolinkarboxamid (17. példa szerinti vegyület) 25 ml vízmentes metilén-dikloriddal készített oldatát, miközben a hőmérséklet értékét –50 °C és –55 °C között tartottuk.

A reakciókeveréket 30 percen keresztül –55 °C hőmérsékleten kevertettük, majd hozzáadtunk 1,9 ml (13,6 mmol) trietil-amint, ügyelve arra, hogy a hőmérséklet értéke ne emelkedjen –40 °C fölé. Ezt követően a reakciókeveréket hagytuk szobahőmérsékletre melegedni, majd további 15 percen keresztül ezen a hőmérsékleten kevertettük.

A reakciót 5 ml víz hozzáadásával leállítottuk, majd a keveréket metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves fázist vízzel, 20 tömeg%-os vizes citromsavoldattal, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk. Ezt követően a szerves fázist elkülönítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuum alatt szárazra pároltuk.

A maradékként kapott olajat szilikagélen (230–400 mesh) gyorskromatografáltuk, amelynek során eluensként 0,5% ammónium-hidroxidot tartalmazó, 3:2 térfogatarányú hexán/etil-acetát oldószerkeletet alkalmaztunk. Az így kapott 0,64 g nyersterméket meleg, 2:1 térfogatarányú diizopropil-éter/izopropil-alkohol oldószerkelettel eldörzsöltük, majd a szilárd anyagot mostuk és szárítottuk. Ennek eredményeként 0,5 g mennyiségben nyertük a címvegyületet.

$C_{25}H_{20}N_2O_2$

Olvadáspont: 160–161 °C,

MT=380,45.

Elementáranalízis (%);

számított: C 78,93; H 5,30; N 7,36;

talált: C 79,01; H 5,31; N 7,27.

IR (KBr): 3400, 3265, 1725, 1660, 1640, 1592 cm^{-1} .

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,60 (d, 1H), 8,29 (d, 2H), 8,17 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,61–7,51 (m, 5H), 7,48–7,36 (m, 3H), 2,19 (s, 3H).

MS (EO; forrás 200 °C; 70 eV; 200 μA): 380 (M+), 337, 232, 204.

97. példa

(R,S)-N-[α -(2-Hidroxi-etil)-benzil]-2-fenil-4-kinolinkarboxamid

0,7 g (1,7 mmol) (R,S)-N-[α -[(metoxi-karbonil)-metil]-benzil]-2-fenil-4-kinolinkarboxamidot (15. példa szerinti vegyületet) nitrogénatmoszféra alatt feloldottunk 50 ml *tert*-butil-alkohol és 2 ml metanol elegyében.

Az oldatot felforraltuk, majd a forrásban lévő oldathoz 15 perc alatt hozzáadtunk 60 mg (1,6 mmol) nátrium-[tetrahidridoborát](1-) reagenst. A reakciókeveréket 6 órán keresztül visszafolyatás mellett forraltuk. Ezt követően a reakciót 5 ml telített, vizes ammónium-klorid-oldat hozzáadásával leállítottuk, és a reakciókeveréket vákuum alatt szárazra pároltuk. A maradékot feloldottuk metilén-dikloridban, majd az oldatot telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk. A szerves fázist elkülönítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuum alatt szárazra pároltuk.

A maradékként kapott nyersterméket szilikagélen (230–400 mesh) gyorskromatografáltuk, amelynek során eluensként 0,5% tömény ammónium-hidroxidot tartalmazó dietil-étert alkalmaztunk. Az így nyert anyagot izopropil-alkoholból kristályosítva 0,19 g mennyiségben állítottuk elő a címvegyületet.

$C_{25}H_{22}N_2O_2$

Olvadáspont: 167–169 °C,

MT=382,47.

Elementáranalízis (%);

számított: C 78,52; H 5,80; N 7,32;

talált: C 78,49; H 5,79; N 7,29.

IR (KBr): 3360, 1650, 1592 cm^{-1} .

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,30 (d, 1H), 8,31 (d, 2H), 8,13 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 9,03 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,64–7,51 (m, 4H), 7,46 (d, 2H), 7,39 (dd, 2H), 7,29 (dd, 1H), 5,30 (dt, 1H), 4,61 (t, 1H), 3,61–3,41 (m, 2H), 2,11–1,86 (m, 2H).

MS (EI; forrás 200 °C; 70 eV; 200 μA): 382 (M+), 337, 232, 204.

98. példa

(S)-N-(α -Etil-benzil)-3-[2-(dimetil-amino)-etoxi]-2-fenil-4-kinolinkarboxamid-hidroklorid

0,62 g (1,6 mmol) (S)-N-(α -etil-benzil)-2-fenil-3-hidroxi-4-kinolinkarboxamidot (85. példa szerinti vegyületet) feloldottunk 30 ml vízmentes N,N-dimetilformamidban.

Az oldathoz hozzáadtunk 0,58 g (4,0 mmol) 2-(dimetil-amino)-etil-klorid-hidrokloridot és 0,56 g (4,0 mmol) kálium-karbonátot, majd a reakciókeveréket 20 órán keresztül visszafolyatás mellett forraltuk.

A kálium-karbonátot kiszűrtük, majd a keveréket vákuum alatt szárazra pároltuk. A maradékot feloldottuk etil-acetátban, majd a szerves oldatot vízzel és 20 tömeg%-os vizes citromsavoldattal mostuk. A vizes fázist 2 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítottuk és etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázist telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, elkülönítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuum alatt szárazra pároltuk.

A maradékot szilikagélen (230–400 mesh) gyorskromatografáltuk, amelynek során eluensként előbb 0,4% tömény ammónium-hidroxidot tartalmazó, 98:2 térfogatarányú metilén-diklorid/metanol oldószerkeletet, majd 0,6% tömény ammónium-hidroxidot tartalmazó, 86:10 térfogatarányú metilén-diklorid/metanol oldószerkeletet alkalmaztunk. Az így kapott 85 mg nyersterméket feloldottuk etil-acetátban, majd az oldatot dietil-éteres hidrogén-klorid-oldattal reagáltattuk. Ennek eredményeként 75 mg mennyiségben nyertük a címvegyületet.

$C_{29}H_{31}N_3O_2 \cdot HCl$

Olvadáspont: 70 °C (bomlás közben).

MT=490,05.

IR (nujol): 3600, 3100, 1650, 1550 cm^{-1} .

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,28 (széles s, 1H), 9,50 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,96 (dd, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,67–7,61 (m, 2H), 7,61–7,51 (m, 3H), 7,49–7,39 (m, 4H), 7,33 (dd, 1H), 5,08 (dt, 1H), 3,90 (t, 2H), 2,96 (dt, 2H), 2,49 (s, 6H), 1,85 (m, 2H), 0,97 (t, 3H).

MS (FAB POS, tioglicerin mátrix, Xe-gáz, 8 KeV, forrás 50 °C): 454 (M+).

99. példa

(S)-N-(α -Etil-benzil)-3-(acetil-amino)-2-fenil-4-kinolinkarboxamid

0,40 g (1,05 mmol) (S)-N-(α -etil-benzil)-3-amino-2-fenil-4-kinolinkarboxamid (69. példa szerinti vegyület) és 25 ml ecetsavanhidrid keverékét egy órán keresztül 70 °C, majd 3 órán keresztül 100 °C hőmérsékleten melegítettük.

A reakciókeveréket ezt követően vákuum alatt szárazra pároltuk, majd a maradékot feloldottuk etil-acetátban. Az oldatot vízzel, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuum alatt szárazra pároltuk.

A 0,39 g nyersterméket szilikagélen gyorskromatografáltuk, amelynek során eluensként 70:30:0,5 térfogatarányú hexán/etil-acetát/tömény ammónium-hidroxioldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 0,2 g tiszta vegyületet nyertünk, amit acetontól átkristályosítottunk, és így 0,14 g mennyiségben állítottuk elő a címvegyületet.

$C_{27}H_{25}N_3O_2$

Olvadáspont: 268–269 °C,

MT=423,52.

Elementáranalízis (%);

számított: C 76,57; H 5,95; N 9,92;

talált: C 76,38; H 5,98; N 9,90.

IR (KBr): 3230, 1670, 1640, 1555, 1525 cm^{-1} .

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,65 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,70–7,50 (m, 4H), 7,45–7,20 (m, 8H), 5,08 (dt, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 0,97 (t, 3H).

MS (EI; forrás 200 °C; 70 eV; 200 μA): 423 (M+), 381, 334, 289, 261, 247, 218.

100. példa

(-)-(S)-N-(α -Etil-benzil)-3-[3-(dimetil-amino)propoxi]-2-fenil-4-kinolinkarboxamid-hidroklorid

1,2 g (3,1 mmol) (-)-(S)-N-(α -etil-benzil)-2-fenil-3-hidroxi-4-kinolinkarboxamidot (85. példa szerinti vegyületet) feloldottunk 15 ml vízmentes tetrahydrofuranban.

Az oldathoz hozzáadtuk 1,0 g (8,2 mmol) 3-(dimetil-amino)propil-klorid 10 ml dietil-éterrel készített oldatát, majd 1,3 g (9,4 mmol) kálium-karbonátot és 0,16 g kálium-jodidot adtunk a keverékhez. A reakciókeveréket 30 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd 2 órán át visszafolyatás mellett forraltuk.

Tizenkét óránként további 0,77 g (6,3 mmol), 1,0 g (8,2 mmol), 0,6 g (4,9 mmol) és 0,6 g (4,9 mmol) 3-(dimetil-amino)propil-kloridot (valamennyi részletet 10 ml dietil-éterrel készített oldatként) és kevés kálium-jodidot adtunk a reakciókeverékhez, amelyet visszafolyatás mellett tovább forraltunk.

A kálium-karbonátot kiszűrtük, a szűrletet vákuum alatt szárazra pároltuk, a maradékot feloldottuk etil-acetátban, majd a szerves oldatot vízzel és 20 tömeg%-os vizes citromsavoldattal mostuk. A vizes réteget 2 M vizes nátrium-hidroxioldattal meglúgosítottuk és etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázist telfített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, elkülönítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuum alatt szárazra pároltuk.

A maradékot szilikagélen (230–400 mesh) gyorskromatografáltuk, amelynek során eluensként 0,5% tömény ammónium-hidroxioldatot tartalmazó, 95:5 térfogatarányú metilén-diklorid/metanol oldószerkeletet alkalmaztunk. Az így kapott 0,9 g nyersterméket feloldottuk etil-acetátban, majd az oldatot dietil-éteres hidrogén-klorid-oldattal reagáltattuk. Ennek eredményeként 0,62 g mennyiségben nyertük a címvegyületet.

$C_{30}H_{33}N_3O_2 \cdot HCl$

Olvadáspont: 108 °C (bomlás közben).

MT=504,08.

$[\alpha]_D^{20} = -16,0^\circ$ (c=0,5; metanol).

IR (KBr): 3400, 3080, 1655, 1545 cm^{-1} .

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,55 (széles s, 1H), 9,35 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,92 (dd, 2H), 7,76 (ddd, 1H), 7,65–7,51 (m, 5H), 7,48–7,40 (m, 4H), 7,31 (dd, 1H), 5,10 (dt, 1H), 3,72–3,62 (m, 2H), 2,75–2,60 (m, 2H), 2,58 (d, 3H), 2,56 (d, 3H), 1,90–1,67 (m, 4H), 1,00 (t, 3H).

MS (EI; forrás 200 °C; 70 V; 200 mA): 467 (M+), 466, 395, 58.

101. példa

(-)-(S)-N-(α -Etil-benzil)-3-[2-(1-ftaloil)-etoxi]-2-fenil-4-kinolinkarboxamid-hidroklorid

1,9 g (5,0 mmol) (-)-(S)-N-(α -etil-benzil)-2-fenil-3-hidroxi-4-kinolinkarboxamidot (85. példa szerinti vegyületet) feloldottunk 15 ml vízmentes tetrahydrofuranban.

Az oldathoz hozzáadtuk 3,8 g (14,9 mmol) 2-ftálimido-etil-bromid 15 ml tetrahydrofuranral készített oldatát, majd a keverékhez hozzáadtunk 2,0 g (14,5 mmol) kálium-karbonátot és 0,25 g kálium-jodidot. Ezt követően a reakciókeveréket előbb 2,5 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd 2 órán át visszafolyatás mellett forraltuk.

A reakciókeverékhez további 1,9 g (7,4 mmol) 2-ftálimido-etil-bromidot és kevés kálium-jodidot adtunk, majd a reakciókeveréket újabb 3,5 órán keresztül visszafolyatás mellett forraltuk.

A reakciókeverékhez ismételtelen 0,5 g (2,0 mmol) 2-ftálimido-etil-bromidot és kevés kálium-jodidot adtunk, majd a reakciókeveréket újabb 5 órán keresztül visszafolyatás mellett forraltuk.

A kálium-karbonátot kiszűrtük, majd a szűrletet vákuum alatt szárazra pároltuk. A maradékot feloldottuk metilén-dikloridban, és az oldatot vízzel mostuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuum alatt szárazra pároltuk.

A maradékot szilikagélen (230–400 mesh) gyorskromatografáltuk, amelynek során eluensként előbb 0,5 tömeg% tömény ammónium-hidroxioldatot tartalmazó 80:20 térfogatarányú hexán/etil-acetát oldószerkeletet, majd 0,5 tömeg% tömény ammónium-hidroxioldatot tartalmazó 60:40 térfogatarányú hexán/etil-acetát oldószerkeletet alkalmaztunk. Az így kapott 2,6 g tisztított terméket diizopropil-éterrel eldörzsölve 2,5 g mennyiségben nyertük a címvegyületet.

$C_{35}H_{29}N_3O_4$

Olvadáspont: 172–175 °C,

MT=555,64.

$[\alpha]_D^{20} = -16,3^\circ$ (c=0,5; metanol).

IR (KBr): 3280, 3060, 2960, 1780, 1715, 1660, 1530 cm^{-1} .

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,27 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,92–7,84 (m, 4H), 7,78–7,69 (m, 3H), 7,60–7,53 (m, 2H), 7,467,38 (m, 4H), 7,27 (dd, 1H), 7,13–7,04 (m, 3H), 4,96 (dt, 1H), 3,92–3,78 (m, 2H), 3,72–3,55 (m, 2H), 1,78 (dq, 2H), 0,93 (t, 3H).

MS (EI; forrás 180 °C; 70 V; 200 mA): 555 (M+), 526, 421, 174.

102. példa

(-)-(S)-N-(α -Etil-benzil)-3-(2-amino-etoxi)-2-fenil-4-kinolinkarboxamid-hidroklorid

2,2 g (3,9 mmol) (-)-(S)-N-(α -etil-benzil)-3-[2-(1-ftaloil)-etoxi]-2-fenil-4-kinolinkarboxamid-hidrokloridot (101. példa szerinti vegyületet) feloldottunk 150 ml 96%-os etanolban, az oldatot felforraltuk, majd a forrásban lévő oldathoz hozzáadtunk 0,38 ml (7,8 mmol) hidrazin-hidrátot, és a reakciókeveréket 4 órán keresztül visszafolytatás mellett forraltuk.

A reakciókeverékhez tizenkét óránként további 0,4 ml (8,2 mmol), 0,2 ml (4,1 mmol), 0,2 ml (4,1 mmol), 0,4 ml (8,2 mmol) és 0,4 ml (8,2 mmol) hidrazin-hidrátot adtunk, miközben a reakciókeveréket visszafolytatás mellett mindvégig forraltuk.

Ezt követően a reakciókeveréket vákuum alatt szárazra pároltuk, a maradékot feloldottuk 20 ml vízben, a vizes oldatot lehűtöttük, majd 10 ml tömény sósavval megsavanyítottuk.

A keveréket egy órán keresztül forraltuk, majd lehűtöttük. A ftalidazidot kiszűrtük.

A vizes oldatot etil-acetáttal mostuk, majd 2 M vizes nátrium-hidroxiid-oldattal meglúgosítottuk, ezt követően pedig etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázist telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, elkülönítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuum alatt szárazra pároltuk.

A maradékot szilikagélen (230–400 mesh) gyorskromatografáltuk, amelynek során eluensként 1,2% tömény ammónium-hidroxiidot tartalmazó, 96:4 térfogatarányú etil-acetát/metanol oldószerkeletet alkalmaztunk. Az így kapott tisztított terméket feloldottuk etil-acetátban, majd az oldatot dietil-éteres hidrogén-klorid-oldattal reagáltattuk. Ennek eredményeként 1,2 g mennyiségben nyertük a címvegyületet.

$C_{27}H_{27}N_3O_2 \cdot HCl$

Olvadáspont: 119 °C (bomlás közben).

MT=462,00.

$[\alpha]_D^{20} = -19,4^\circ$ (c=0,5; metanol).

IR (KBr): 3400, 3080, 1640, 1545 cm^{-1} .

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,45 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,94 (széles s, 3H), 7,76 (ddd, 1H), 7,65–7,51 (m, 4H), 7,48–7,40 (m, 3H), 7,31 (dd, 1H), 5,09 (dt, 1H), 3,83 (t, 2H), 2,72 (m, 2H), 1,93–1,80 (m, 2H), 0,99 (t, 3H).

MS (FAB POS, tioglicerín mátrix, Xe-gáz, 8 KeV, forrás 50 °C): 426 (M+).

103. példa

99. példa

(+)-(S)-N-(α -Etil-benzil)-3-[2-(1-pirrolidinil)-etoxi]-2-fenil-4-kinolinkarboxamid-hidroklorid

2,0 g (5,2 mmol) (-)-(S)-N-(α -etil-benzil)-2-fenil-3-hidroxi-4-kinolinkarboxamidot (85. példa szerinti vegyületet) feloldottunk 25 ml vízmentes tetrahydrofuranban.

Az oldathoz hozzáadtunk 1,0 g (7,5 mmol) 2-(1-pirrolidinil)-etil-kloridot és 2,2 g (15,9 mmol) kálium-karbonátot, majd a reakciókeveréket 30 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, ezt követően pedig

visszafolytatás mellett forraltuk. A forrásban lévő oldathoz hozzáadtunk 1,1 g (8,2 mmol) 2-(1-pirrolidinil)-etil-kloridot, majd a reakciókeveréket egy éjszakán keresztül visszafolytatás mellett forraltuk.

5 A kálium-karbonátot kiszűrtük, majd a szűrletet vákuum alatt szárazra pároltuk. A maradékot feloldottuk etil-acetátban, majd az oldatot vízzel és 20 tömeg%-os vizes citromsavoldattal mostuk. A vizes fázist 2 M vizes nátrium-hidroxiid-oldattal meglúgosítottuk és etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázist telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, elkülönítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuum alatt szárazra pároltuk.

10 A maradékot szilikagélen (230–400 mesh) gyorskromatografáltuk, amelynek során eluensként előbb 0,5 tömeg% tömény ammónium-hidroxiidot tartalmazó, 97:3 térfogatarányú metilén-diklorid/metanol oldószerkeletet alkalmaztunk. Az így kapott 1,8 g tisztított terméket feloldottuk etil-acetátban, majd az oldatot dietil-éteres hidrogén-klorid-oldattal reagáltattuk. Ennek eredményeként 2,0 g mennyiségben nyertük a címvegyületet.

$C_{31}H_{33}N_3O_2 \cdot HCl$

Olvadáspont: 110–115 °C (bomlás közben).

MT=516,08.

25 $[\alpha]_D^{20} = +4,5^\circ$ (c=0,5; metanol).

IR (KBr): 3400, 3080, 1655, 1545 cm^{-1} .

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,50 (széles s, 1H), 9,50 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,96 (dd, 2H), 7,78 (ddd, 1H), 7,687,30 (m, 10H), 5,10 (dt, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 1,95–1,65 (m, 6H), 1,94 (t, 3H).

30 MS (EI; forrás 180 °C; 70 V; 200 mA): 479 (M+), 478, 383, 97, 84.

104. példa

(-)-(S)-N-(α -Etil-benzil)-3-[[dimetil-amino]-acetil]-amino]-2-fenil-4-kinolinkarboxamid

1,1 g (2,8 mmol) (-)-(S)-N-(α -etil-benzil)-3-amino-2-fenil-4-kinolinkarboxamidot (69. példa szerinti vegyületet) nitrogénatmoszféra alatt feloldottunk 10 ml meleg toluolban. Az oldathoz cseppenként hozzáadtuk 0,96 g (5,6 mmol) klór-ecetsavanhidrid 5 ml toluollal készített oldatát, majd a reakciókeveréket egy órán keresztül visszafolytatás mellett forraltuk.

45 A reakciókeveréket vákuum alatt szárazra pároltuk, a maradékot feloldottuk 10 ml metilén-dikloridban, majd az oldatot hozzácsepegtettük 5 ml 28%-os jéghideg etanolos dimetil-amin-oldathoz.

50 Az oldatot egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd hozzáadtunk 15 ml 28%-os etanolos dimetil-amin-oldatot, és a reakciókeveréket egy Parr-készülékben 60 °C hőmérsékletre melegítettük.

55 A keveréket vákuum alatt szárazra pároltuk, a maradékot feloldottuk 20 tömeg%-os vizes citromsavoldatban, majd etil-acetáttal mostuk. A vizes fázist 2 M vizes nátrium-hidroxiid-oldattal meglúgosítottuk, majd etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázist telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, elkülönítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuum alatt szárazra pároltuk. Az 1,4 g mennyiségben kapott nyerster-

méket meleg diizopropil-éterrel eldörzsöltük, és így 0,86 g mennyiségben nyertük a címvegyületet.

$C_{29}H_{30}N_4O_2$

Olvadáspont: 189–191 °C,

MT=466,59.

$[\alpha]_D^{20} = -63,1^\circ$ (c=0,5; metanol).

IR (KBr): 3230, 3180, 1670, 1630, 1540 cm^{-1} .

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,41 (s, 1H), 8,97 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,70–7,59 (m, 4H), 7,49–7,26 (m, 8H), 5,00 (dt, 1H), 2,55 (s, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,90–1,65 (m, 2H), 0,93 (t, 3H).

MS (EI; forrás 180 °C; 70 V; 200 mA): 466 (M+), 331, 58.

105. példa

N-(α,α -Dimetil-benzil)-2-fenil-3-hidroxi-4-kinolinkarboxamid

2,0 g (7,5 mmol) 2-fenil-3-hidroxi-4-kinolinkarbonsavat nitrogénatmoszféra alatt feloldottunk 70 ml vízmentes tetrahydrofurán és 30 ml acetonitril elegyében.

Az oldathoz hozzáadtunk 1,02 g (7,5 mmol) kumilamint és 1,12 g (8,3 mmol) *N*-hidroxi-benzo-triazolt, majd a reakciókeveréket –10 °C hőmérsékletre hűtöttük.

A lehűtött keverékhez cseppenként hozzáadtunk 1,71 g (8,3 mmol) diciklohexil-karbodiimid 20 ml metiléndikloriddal készített oldatát, majd az oldatot előbb 2 órán keresztül –5 °C és 0 °C közötti hőmérsékleten, ezt követően pedig egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten tartottuk. A kicsapódott diciklohexil-karbamidot kiszűrtük, majd a szűrletet vákuum alatt szárazra pároltuk. A maradékot feloldottuk metilén-dikloridban, majd az oldatot egymást követően vízzel, telített, vizes nátriumhidrogén-karbonát-oldattal, 5 tömeg%-os vizes citromsavoldattal, telített, vizes nátriumhidrogén-karbonát-oldattal és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk.

A szerves fázist elkülönítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuum alatt szárazra pároltuk. A maradékot feloldottuk 20 ml metilén-dikloridban, majd az oldatot egy éjszakán keresztül állni hagyjuk. Kis mennyiségben további diciklohexil-karbamid csapódott ki, amit kiszűrtünk.

A szűrletet vákuum alatt szárazra pároltuk. A maradékként kapott 1,4 g nyersterméket szilikagélen (230–400 mesh) gyorskromatografáltuk, amelynek során eluensként előbb 9:1 térfogatarányú hexán/etil-acetát oldószerkeletet, majd 8:2 térfogatarányú hexán/etil-acetát oldószerkeletet alkalmaztunk. A 0,4 g mennyiségben kapott tisztított terméket izopropil-alkoholból kétszer átkristályosítottuk, és így 0,15 g mennyiségben kaptuk a címvegyületet.

$C_{25}H_{22}N_2O_2$

Olvadáspont: 166–169 °C (bomlás közben).

MT=382,47.

IR (nujol): 3200, 1650, 1580, 1535 cm^{-1} .

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,56 (s, 1H), 8,92 (széles s, 1H), 8,00–7,94 (m, 3H), 7,76 (széles d, 1H), 7,63–7,45 (m, 7H), 7,36 (dd, 2H), 7,24 (dd, 1H), 1,72 (s, 6H).

MS (EI; forrás 180 °C; 70 V; 200 mA): 382 (M+), 264, 247, 219, 119.

106. példa

N-(α,α -Dimetil-benzil)-3-amino-2-fenil-4-kinolinkarboxamid

2,0 g (7,6 mmol) 3-amino-2-fenil-4-kinolinkarbonsavat nitrogénatmoszféra alatt feloldottunk 70 ml vízmentes tetrahydrofurán és 30 ml acetonitril elegyében.

Az oldathoz hozzáadtunk 1,02 g (7,5 mmol) kumilamint és 1,12 g (8,3 mmol) *N*-hidroxi-benzo-triazolt, majd a reakciókeveréket –10 °C hőmérsékletre hűtöttük.

A lehűtött keverékhez cseppenként hozzáadtunk 1,72 g (8,3 mmol) diciklohexil-karbodiimid 20 ml metiléndikloriddal készített oldatát, majd az oldatot előbb 2 órán keresztül –5 °C és 0 °C közötti hőmérsékleten, ezt követően pedig egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten tartottuk. A kicsapódott diciklohexil-karbamidot kiszűrtük, majd a szűrletet vákuum alatt szárazra pároltuk. A maradékot feloldottuk metilén-dikloridban, majd az oldatot egymást követően vízzel, telített, vizes nátriumhidrogén-karbonát-oldattal, 5 tömeg%-os vizes citromsavoldattal, telített, vizes nátriumhidrogén-karbonát-oldattal és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk.

A szerves fázist elkülönítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuum alatt szárazra pároltuk. A maradékot feloldottuk 20 ml metilén-dikloridban, majd az oldatot egy éjszakán keresztül állni hagyjuk. Kis mennyiségben további diciklohexil-karbamid csapódott ki, amit kiszűrtünk.

A szűrletet vákuum alatt szárazra pároltuk. A maradékként kapott 2,0 g nyersterméket szilikagélen (230–400 mesh) gyorskromatografáltuk, amelynek során eluensként 1% tömény ammónium-hidroxidot tartalmazó, 6:4 térfogatarányú hexán/etil-acetát oldószerkeletet alkalmaztunk. A 0,9 g mennyiségben kapott tisztított terméket előbb 1:1 térfogatarányú hexán/etil-acetát oldószerkeletből, majd izopropil-alkoholból átkristályosítottuk. Ennek eredményeként 0,45 g mennyiségben kaptuk a címvegyületet.

$C_{25}H_{23}N_3O$

Olvadáspont: 166–168 °C,

MT=381,48.

IR (nujol): 3460, 3360, 3220, 1667, 1605, 1527 cm^{-1} .

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,05 (s, 1H), 8,87 (dd, 1H), 7,74–7,68 (m, 3H), 7,60–7,42 (m, 7H), 7,37 (dd, 2H), 7,24 (dd, 1H), 4,74 (s, 2H), 1,71 (s, 6H).

MS (EI; forrás 180 °C; 70 V; 200 mA): 381 (M+), 263, 218, 119.

107. példa

(-)-(S)-N-(α -Etil-benzil)-2-fenil-5-metil-4-kinolinkarboxamid

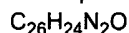
0,80 g (3,04 mmol) 2-fenil-5-metil-4-kinolinkarbonsavat nitrogénatmoszféra alatt feloldottunk 30 ml vízmentes tetrahydrofurán és 12 ml acetonitril elegyében.

Az oldathoz hozzáadtunk 0,43 g (3,20 mmol) (S)-(-)- α -etil-benzil-amint és 0,78 g (5,78 mmol) *N*-hidroxi-benzo-triazolt, majd a reakciókeveréket –10 °C hőmérsékletre hűtöttük.

A lehűtött keverékhez cseppenként hozzáadtuk 0,69 g (3,34 mmol) diciklohexil-karbodiimid 5 ml metilén-dikloriddal készített oldatát, majd az oldatot előbb 2 órán keresztül $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten, ezt követően pedig egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten tartottuk. A kicsapódott diciklohexil-karbamidot kiszűrtük, majd a szűrletet vákuum alatt szárazra pároltuk. A maradékot feloldottuk metilén-dikloridban, majd az oldatot egymást követően vízzel, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 5 tömeg%-os vizes citromsavoldattal, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk.

A szerves fázist elkülönítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuum alatt szárazra pároltuk. A maradékot feloldottuk 10 ml metilén-dikloridban, majd az oldatot egy éjszakán keresztül állni hagytuk. Kis mennyiségben további diciklohexil-karbamid csapódott ki, amit kiszűrtünk.

A szűrletet vákuum alatt szárazra pároltuk. A maradékként kapott 1,15 g nyersterméket szilikagélen (230–400 mesh) gyorskromatografáltuk, amelynek során eluensként 0,5% tömény ammónium-hidroxidot tartalmazó, 6:2 térfogatarányú hexán/etil-acetát oldószerkeletet alkalmaztunk. A 0,47 g mennyiségben kapott tisztított terméket néhány csepp etil-acetátot tartalmazó diizopropil-éterből átkristályosítottuk. Ennek eredményeként fehér por formájában és 0,36 g mennyiségben kaptuk a címvegyületet.



Olvadáspont: $189\text{--}192\text{ }^{\circ}\text{C}$,

MT=380,49.

$[\alpha]_D^{20} = -3,8^{\circ}$ ($c=0,5$; metanol).

IR (KBr): 3280, 3070, 3020, 1635, 1545 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,20 (d, 1H), 8,23 (d, 2H), 7,93 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,20–7,70 (m, 10H), 5,00 (dt, 1H), 2,38 (széles s, 3H), 1,70–1,90 (m, 2H), 0,95 (t, 3H).

MS (EI; forrás $180\text{ }^{\circ}\text{C}$; 70 V; 200 mA): 380 (M+), 246, 218.

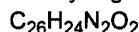
108. példa

(R,S)-N-[α -(1-Hidroxi-etil)-benzil]-2-fenil-3-metil-4-kinolinkarboxamid

A reakciót az 1. példa szerinti eljárásnak megfelelően, a következő anyagok felhasználásával hajtottuk végre: 11,08 g (39,33 mmol) nyers 2-fenil-4-(klór-karbonil)-3-metil-kinolin, 4,87 g (32,20 mmol) (1-fenil-2-hidroxi-propil)-amin, 10,33 ml (74,14 mmol) trietil-amin, valamint 150 ml 1:1 térfogatarányú vízmentes metilén-diklorid/acetonitril oldószerkeletet.

A kicsapódott trietil-amin-hidrokloridot kiszűrtük, majd a szűrletet vákuum alatt szárazra pároltuk. A maradékot feloldottuk 100 ml metilén-dikloridban. Az oldatot egymást követően telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 20 tömeg%-os vizes citromsavoldattal és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuum alatt szárazra pároltuk. A maradékként kapott 13,23 g olajat 6 ml izopropil-alkohol és 94 ml diizopropil-éter

elegyből kristályosítottuk. Ennek eredményeként szürkésfehér, szilárd anyag formájában és 9,14 g mennyiségben nyertük a címvegyületet.



5 Olvadáspont: $163\text{--}165\text{ }^{\circ}\text{C}$,

MT=396,49.

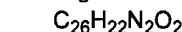
IR (nujol): 3400, 3260, 1635, 1580 cm^{-1} .

109. példa

10 (R,S)-N-[α -(Metil-karbonil)-benzil]-2-fenil-3-metil-4-kinolinkarboxamid

A reakciót a 96. példa szerinti eljárásnak megfelelően, a következő anyagok felhasználásával hajtottuk végre: 3,25 g (25,60 mmol) oxalil-diklorid, 3,88 g (49,66 mmol) dimetil-szulfoxid, 8,2 g (20,68 mmol) (R,S)-N-[α -(1-hidroxi-etil)-benzil]-2-fenil-3-metil-4-kinolinkarboxamid (108. példa szerinti vegyület), 15,72 ml (112,76 mmol) trietil-amin, valamint 230 ml vízmentes metilén-diklorid.

20 A reakciót 40 ml víz hozzáadásával leállítottuk, a keverékből a szerves fázist elkülönítettük, majd egymást követően 20 tömeg%-os vizes citromsavoldattal, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk. A szerves fázist ezt követően vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuum alatt szárazra pároltuk. A maradékként olaj formájában és 9,4 g mennyiségben kapott nyers címvegyületet szilikagélen (230–400 mesh) gyorskromatografáltuk, amelynek során eluensként 1% tömény ammónium-hidroxidot tartalmazó, 70:30 térfogatarányú hexán/etil-acetát oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 7,7 g mennyiségben nyertük a tisztított terméket, amelyet 1:3 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerkeletből kristályosítottunk, és így 6,0 g mennyiségben állítottuk elő a tiszta címvegyületet.



35 Olvadáspont: $156\text{--}158\text{ }^{\circ}\text{C}$,

MT=394,48.

40 IR (nujol): 3270, 3180, 1735, 1725, 1660, 1630, 1527, 1460 cm^{-1} .

MS (EI; forrás $180\text{ }^{\circ}\text{C}$; 70 V; 200 mA): 394 (M+), 352, 351, 246, 218, 217.

110. példa

45 (R,S)-N-[α -Etil-(4-piridil)-metil]-2-fenil-4-kinolinkarboxamid

4,12 g (16,52 mmol) 2-fenil-4-kinolinkarbonsavat nitrogénatmoszféra alatt feloldottunk 40 ml vízmentes metilén-diklorid és 30 ml tetrahydrofuran elegyében.

50 Az oldathoz hozzáadtunk 1,50 g (11,01 mmol) [1-(4-piridil)-propil]-amint és 2,23 g (16,52 mmol) N-hidroxi-benzo-triazolt, majd a reakciókeveréket $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletre hűtöttük.

55 A lehűtött keverékhez cseppenként hozzáadtuk 3,41 g (16,52 mmol) diciklohexil-karbodiimid 26 ml vízmentes metilén-dikloriddal készített oldatát. A reakciókeveréket 2 órán keresztül $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten tartottuk, majd 36 órán át szobahőmérsékleten kevertettük. A kicsapódott diciklohexil-karbamidot kiszűrtük, és a szűrletet vákuum alatt szárazra pároltuk. A maradékot

feloldottuk 100 ml metilén-dikloridban, majd az oldatot egymást követően vízzel, 10 tömeg%-os vizes kálium-karbonát-oldattal, 5 tömeg%-os vizes citromsavoldattal és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk.

A szerves fázist elkülönítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuum alatt szárazra pároltuk. A maradékot feloldottuk 30 ml metilén-dikloridban, majd az oldatot egy éjszakán keresztül állni hagytuk. Kevés további diciklohexil-karbamid csapódott ki, amit kiszűrtünk.

A szűrletet vákuum alatt szárazra pároltuk. Maradékként 3,5 g nyersterméket kaptunk, amit izopropil-alkoholból háromszor átkristályosítottunk. Ennek eredményeként 0,91 g mennyiségben nyertük a címvegyületet.

$C_{24}H_{21}N_3O$

Olvadáspont: 218–219 °C,

MT=367,45.

IR (KBr): 3260, 3060, 1648, 1595, 1545, 1350 cm^{-1} .

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,33 (d, 1H), 8,58 (d, 2H), 8,33 (dd, 2H), 8,15 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,66–7,52 (m, 4H), 7,47 (d, 2H), 5,05 (dt, 1H), 1,85 (dq, 2H), 1,00 (t, 3H).

MS (EI; forrás 180 °C; 70 V; 200 mA): 367 (M+), 338, 232, 204.

111. példa

(R,S)-N-[α -Etil-(2-tienil)-metil]-2-fenil-4-kinolinkarboxamid

1,40 g (8,00 mmol) [1-(2-tienil)-propil]-amint és 2,45 ml (17,60 mmol) trietil-amint nitrogénatmoszféra alatt feloldottunk 50 ml vízmentes metilén-diklorid és 30 ml acetonitril elegyében.

Az oldathoz ezt követően hozzáadtunk 2,0 g (8,00 mmol) 2-fenil-4-kinolinkarbonsavat és 1,30 g (9,60 mmol) N-hidroxi-benzo-triazolt.

A keverékhez cseppenként hozzáadtuk 2,48 g (12,00 mmol) diciklohexil-karbodiimid 30 ml vízmentes metilén-dikloriddal készített oldatát, majd az oldatot 36 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. Ezt követően 50 ml 10 tömeg%-os sósavoldatot adtunk a keverékhez, majd az oldatot további 2 órán keresztül kevertettük. A kicsapódott diciklohexil-karbamidot kiszűrtük, és a szűrletet 10 tömeg%-os vizes citromsavoldattal és 10 tömeg%-os vizes kálium-karbonát-oldattal mostuk.

A szerves fázist elkülönítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuum alatt szárazra pároltuk. A maradékként kapott nyersterméket szilikagélen (230–400 mesh) gyorskromatografáltuk, amelynek során eluensként 80:15:0,5 térfogatarányú hexán/etil-acetát/metilén-diklorid oldószerkeletet alkalmaztunk. Az ennek eredményeként kapott 2,0 g sárga olajat toluol/hexán oldószerkeletből kristályosítottuk, és így fehér kristályok formájában és 0,9 g mennyiségben nyertük a tiszta címvegyületet.

$C_{23}H_{20}N_2OS$

Olvadáspont: 134–137 °C,

MT=372,49.

IR (KBr): 3230, 3060, 1630, 1590, 1545 cm^{-1} .

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,33 (d, 1H), 8,30 (dd, 2H), 8,15 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,08 (s, 1H),

7,84 (ddd, 1H), 7,68–7,51 (m, 4H), 7,44 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 5,33 (dt, 1H), 2,10–1,88 (m, 2H), 1,05 (t, 3H).

MS (EI; forrás 180 °C; 70 V; 200 mA): 372 (M+), 343, 232, 204.

112. példa

(+)-(S)-N-(α -Etil-benzil)-3-[[dimetil-amino)-metil]-2-fenil-4-kinolinkarboxamid

5,60 g (21,27 mmol) 2-fenil-3-metil-4-kinolinkarbonsavat feloldottunk 100 ml diklór-etánban.

Az oldathoz hozzáadtunk 7,60 g (42,50 mmol) N-bróm-szukcinimidet és 0,52 g (2,00 mmol) dibenzoil-peroxidot, majd az oldatot 24 órán keresztül visszafolyatás mellett forraltuk.

A reakciókeveréket vákuum alatt szárazra pároltuk, a maradékot feloldottuk 50 ml 20 tömeg%-os vizes kálium-karbonát-oldatban, majd vákuum alatt ismételen szárazra pároltuk. A maradékhoz 50 ml vizet adtunk, majd az oldatot 37 tömeg%-os sósavval megsavanyítottuk és vákuum alatt szárazra pároltuk.

A nyers maradékot és 10,8 ml (77,20 mmol) trietil-amint feloldottunk 50 ml metilén-diklorid, 50 ml tetrahidrofuran és 100 ml acetonitril elegyében.

Az oldathoz hozzáadtunk 3,00 g (22,20 mmol) (S)-(-)-(α -etil-benzil)-amint, 0,78 g (5,78 mmol) N-hidroxi-benzo-triazolt és 11,9 g (57,90 mmol) diciklohexil-karbodiimidet, majd a reakciókeveréket egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük.

A kicsapódott diciklohexil-karbamidot kiszűrtük, és a szűrletet vákuum alatt szárazra pároltuk.

A barna olajos maradékot feloldottuk 100 ml metilén-dikloridban, majd a csapadékot kiszűrtük. A szűrletet 40 tömeg%-os vizes citromsavoldattal háromszor extraháltuk. A vizes fázist szilárd kálium-karbonáttal meglúgosítottuk, majd metilén-dikloriddal extraháltuk. A szerves oldatot vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuum alatt szárazra pároltuk. Maradékként 10 g barna olajat kaptunk.

A nyersterméket szilikagélen (230–400 mesh) gyorskromatografáltuk, amelynek során eluensként 9:1 térfogatarányú diizopropil-éter/metilén-diklorid oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 2,5 g fehér, szilárd anyagot nyertünk, amit feloldottunk toluolban, majd az oldatot egy éjszakán keresztül állni hagytuk.

A kicsapódott diciklohexil-karbamidot kiszűrtük, majd a szűrletet etanolos hidrogén-klorid-oldattal reagáltattuk, és a keveréket vákuum alatt szárazra pároltuk. A nyersterméket toluol/etanol oldószerkeletből átkristályosítva színtelen kristályok formájában és 0,7 g mennyiségben nyertük a tiszta címvegyületet.

$C_{28}H_{29}N_3O.HCl$

Olvadáspont: 164–167 °C,

MT=460,02.

$[\alpha]_D^{20} = +25,3^\circ$ (c=1; metanol).

IR (KBr): 3440, 3150, 3020, 2560, 2460, 1650, 1540 cm^{-1} .

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,70 (széles s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,80 (széles s, 1H),

7,70–7,10 (m, 12H), 5,15 (dt, 1H), 4,38–4,20 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,10–1,82 (m, 2H), 1,00 (t, 3H).

MS (EI; forrás 180 °C; 70 V; 200 mA): 423 (M+), 380, 288.

113. példa

(S)-N-(α -Etil-benzil)-2-fenil-3-metil-7-metoxi-4-kinolinkarboxamid

A reakciót az 1. példa szerinti eljárásnak megfelelően, a következő anyagok felhasználásával hajtottuk végre: 1,27 g (4,09 mmol) nyers 2-fenil-4-(klór-karbonil)-3-metil-7-metoxi-kinolin, 0,55 g (4,09 mmol) (S)-(-)-(α -etil-benzil)-amin, 1,71 ml (12,27 mmol) trietil-amin, 24 ml vízmentes metilén-diklorid, valamint (az oldódás elősegítésére) 1 ml *N,N*-dimetil-formamid. A reakciókeveréket 12 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertük.

Ezt követően a reakciókeveréket vákuum alatt szárazra pároltuk, a maradékot feloldottuk 30 ml metilén-dikloridban, majd a szerves oldatot egymást követően 10 tömeg%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 5 tömeg%-os vizes citromsavoldattal és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk. A szerves oldatot vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuum alatt szárazra pároltuk. A maradékként kapott 1,87 g nyersterméket szilikagélen (230–400 mesh) gyorskromatografáltuk, amelynek során eluensként 70:30 térfogatarányú hexán/etil-acetát oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 0,350 g mennyiségben egy sárga olajat nyertünk.

$C_{27}H_{26}N_2O_2$
MT=410,51.

IR (KBr): 3240, 2965, 2930, 1635, 1535, 1220 cm^{-1} .

114. példa

(S)-N-(α -Etil-benzil)-3-amino-2-fenil-5-metil-4-kinolinkarboxamid

0,75 g (2,64 mmol) 3-amino-2-fenil-5-metil-4-kinolinkarbonsavat nitrogénatmoszféra alatt feloldottunk 30 ml vízmentes tetrahydrofurán és 10 ml acetonitril elegyében.

Az oldathoz hozzáadtunk 0,38 g (2,82 mmol) (S)-(-)-(α -etil-benzil)-amint és 0,69 g (5,18 mmol) *N*-hidroxibenzo-triazolt, majd a reakciókeveréket -10 °C hőmérsékletre hűtöttük.

A lehűtött keverékhez cseppenként hozzáadtunk 0,61 g (2,97 mmol) diciklohexil-karbodiimid 5 ml metilén-dikloriddal készített oldatát, a reakciókeveréket előbb 2 órán keresztül -5 °C és 0 °C közötti hőmérsékleten tartottuk, majd 4 órán át 50 °C hőmérsékleten melegítettük, ezt követően pedig egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten állni hagyjuk.

A kicsapódott diciklohexil-karbamidot kiszűrtük, és a szűrletet vákuum alatt szárazra pároltuk. A maradékot feloldottuk metilén-dikloridban, majd az oldatot egymást követően vízzel, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 5 tömeg%-os vizes citromsavoldattal, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk.

A szerves fázist elkülönítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuum alatt szárazra pároltuk. A maradékot feloldottuk 30 ml metilén-dikloridban, majd az oldatot egy éjszakán keresztül állni hagyjuk.

5 Kevés további diciklohexil-karbamid csapódott ki, amit kiszűrtünk.

A szűrletet vákuum alatt szárazra pároltuk. Maradékként 0,86 g nyersterméket kaptunk, amit szilikagélen (230–400 mesh) gyorskromatografáltunk, amelynek során eluensként 90:10:0,5 térfogatarányú metilén-diklorid/metanol/tömény ammónium-hidroxid oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként olaj formájában és 0,41 g mennyiségben nyertük a címvegyületet.

15 $C_{26}H_{25}N_3O$
MT=395,50.

IR (KBr): 3480, 3390, 3230, 3020, 1635, 1615, 1545 cm^{-1} .

115. példa

(S)-N-(α -Etil-benzil)-2-fenil-5-metil-3-metoxi-4-kinolinkarboxamid

1,29 g (4,40 mmol) 2-fenil-5-metil-3-metoxi-4-kinolinkarbonsavat nitrogénatmoszféra alatt feloldottunk 40 ml vízmentes tetrahydrofurán és 20 ml acetonitril elegyében.

Az oldathoz hozzáadtunk 0,63 g (4,62 mmol) (S)-(-)-(α -etil-benzil)-amint és 1,13 g (8,36 mmol) *N*-hidroxibenzo-triazolt, majd a reakciókeveréket -10 °C hőmérsékletre hűtöttük.

A lehűtött keverékhez cseppenként hozzáadtunk 1,0 g (4,84 mmol) diciklohexil-karbodiimid 5 ml metilén-dikloriddal készített oldatát, a reakciókeveréket előbb 2 órán keresztül -5 °C és 0 °C közötti hőmérsékleten tartottuk, majd 4 órán át 50 °C hőmérsékleten melegítettük, ezt követően pedig egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten állni hagyjuk.

A kicsapódott diciklohexil-karbamidot kiszűrtük, és a szűrletet vákuum alatt szárazra pároltuk. A maradékot feloldottuk metilén-dikloridban, majd az oldatot egymást követően vízzel, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 5 tömeg%-os vizes citromsavoldattal, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk.

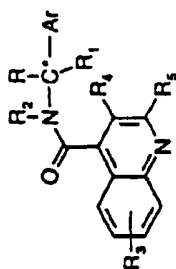
45 A szerves fázist elkülönítettük, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és vákuum alatt szárazra pároltuk. A maradékot feloldottuk 20 ml metilén-dikloridban, majd az oldatot egy éjszakán keresztül állni hagyjuk. Kevés további diciklohexil-karbamid csapódott ki, amit kiszűrtünk.

A szűrletet vákuum alatt szárazra pároltuk. Maradékként 2,45 g nyersterméket kaptunk, amit szilikagélen (230–400 mesh) gyorskromatografáltunk, amelynek során eluensként 0,5% tömény ammónium-hidroxidot tartalmazó, 7:2 térfogatarányú hexán/etil-acetát oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként olaj formájában és 0,28 g mennyiségben nyertük a címvegyületet.

$C_{27}H_{26}N_2O_2$
MT=410,52.

60 IR (KBr): 3270, 3020, 1635, 1535 cm^{-1} .

6. táblázat
A 93–115. példa szerinti vegyületek analitikai adatai



Pl.	Ar	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	*	Összegképlet	Op. °C	[α] _D ²⁰ c=0,5 MeOH
93.	Ph	COOMe	H	H	H	H	Ph(4-Cl)	(R,S)	C ₂₃ H ₁₉ ClN ₂ O ₃	170–172	–
94.	Ph(4-OMe)	COOMe	H	H	H	H	Ph	(R)	C ₂₆ H ₂₂ N ₂ O ₄	160–162	–
95.	Ph	COOMe	Me	Me	H	H	Ph	(R,S)	C ₂₇ H ₂₄ N ₂ O ₃	–	–
96.	Ph	COMe	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C ₂₅ H ₂₀ N ₂ O ₂	160–161	–
97.	Ph	CH ₂ CH ₂ OH	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₂	167–169	–
98.	Ph	Et	H	H	H	OCH ₂ CH ₂ NMe ₂	Ph	(S)	C ₂₉ H ₃₁ N ₃ O ₂ ·HCl	70 boml. ^a	– ^b
99.	Ph	Et	H	H	H	NHCOMe	Ph	(S)	C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₂	268–269	–71,4
100.	Ph	Et	H	H	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ NMe ₂	Ph	(S)	C ₃₀ H ₃₃ N ₃ O ₂ ·HCl	108 boml.	–16,0
101.	Ph	Et	H	H	H	OCH ₂ CH ₂ ftálimido	Ph	(S)	C ₃₅ H ₂₉ N ₃ O ₄	172–175	–16,3
102.	Ph	Et	H	H	H	OCH ₂ CH ₂ NH ₂	Ph	(S)	C ₂₇ H ₂₇ N ₃ O ₂ ·HCl	119 dec.	–19,4
103.	Ph	Et	H	H	H	OCH ₂ CH ₂ pirrolidino	Ph	(S)	C ₃₁ H ₃₃ N ₃ O ₂ ·HCl	110–115	+ 4,5
104.	Ph	Et	H	H	H	NHCOCH ₂ NMe ₂	Ph	(S)	C ₂₉ H ₃₀ N ₄ O ₂	189–191	–63,1
105.	Ph	Me	Me	H	H	OH	Ph	–	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₂	166–169	–
106.	Ph	Me	Me	H	H	NH ₂	Ph	–	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O	166–168	–
107.	Ph	Et	H	5-Me	H	H	Ph	(S)	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O	189–192	–3,8
108.	Ph	CH(OH)Me	H	H	H	Me	Ph	(R,S)	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₂	163–165	–
109.	Ph	COMe	H	H	H	Me	Ph	(R,S)	C ₂₆ H ₂₂ N ₂ O ₂	156–158	–
110.	4-Py	Et	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C ₂₄ H ₂₁ N ₃ O	218–219	–
111.	2-tienil	Et	H	H	H	H	Ph	(R,S)	C ₂₃ H ₂₀ N ₂ OS	134–137	–
112.	Ph	Et	H	H	H	CH ₂ NMe ₂	Ph	(S)	C ₂₈ H ₂₉ N ₃ O·HCl	164–167	+ 25,3
113.	Ph	Et	H	7-MeO	H	Me	Ph	(S)	C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₂	olaj	–
114.	Ph	Et	H	5-Me	H	NH ₂	Ph	(S)	C ₂₆ H ₂₅ N ₃ O	olaj	–
115.	Ph	Et	H	5-Me	H	OMe	Ph	(S)	C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₂	olaj	–

^a szabad bázis: op. = 141–143;

^b szabad bázis: [α]_D²⁰ = 48,6 (c=0,5, MeOH)

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. N-(α -etil-benzil)-2-fenil-3-hidroxi-4-kinolinkarboxamid vagy sója vagy szolvátja.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, (S)-N-(α -etil-benzil)-2-fenil-3-hidroxi-4-kinolinkarboxamid vagy sója vagy szolvátja.

3. Gyógyszerkészítmény, mely gyógyszerészetileg elfogadható hordozót és valamely, az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületet vagy sóját vagy szolvátját tartalmazza.

4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek vagy sóik vagy szolvátjaik alkalmazása hatóanyagként pulmonalis rendellenességek, így asztma, krónikus obstrukciós pulmonalis betegségek (COPD), légúti hiperak-

tivitás, köhögés; bőr-rendellenességek, így viszketés, például atopikus dermatitisz, és bőrpattanások és kifakadás; neurogén gyulladás és CNS rendellenességek, mint Parkinson-kór, mozgási rendellenességek, anxiózis és pszichózis kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállításához.

5. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek vagy sóik vagy szolvátjaik alkalmazása hatóanyagként konvulzív rendellenességek, mint epilepszia; vese-rendellenességek, incontinentia urinae; szemgyulladás, gyulladásos fájdalom; étkezési rendellenességek, például ételmiszerfelvétel-gátlás, allergiás rhinitis; neurodegeneratív betegségek, például Alzheimer-betegség, valamint depresszió kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállításához.