



H U 0 0 0 2 2 2 5 2 2 B 1

(19) Országkód

HU

MAGYAR
KÖZTÁRSASÁGMAGYAR
SZABADALMI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

222 522 B1

- (21) A bejelentés ügyszáma: P 92 03870
(22) A bejelentés napja: 1992. 04. 15.
(23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.
(30) Elsőbbségi adatok:
111 000/91 1991. 04. 16. JP
116 730/92 1992. 04. 10. JP
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/JP 92/00476
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 92/18482

(51) Int. Cl.⁷

C 07 D 215/14

C 07 D 215/18

C 07 D 215/26

C 07 D 215/36

C 07 D 215/40

C 07 D 215/48

A 61 K 31/47

A 61 P 19/02

A 61 P 37/02

- (40) A közzététel napja: 1995. 05. 29.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2003. 08. 28.

(72) Feltalálók:

Awano, Katsuya, Tochigi (JP)
Ishizaki, Takayoshi, Saitama (JP)
Kohno, Yasushi, Tochigi (JP)
Kojima, Eisuke, Ibaraki (JP)
Kudoh, Shinji, Tochigi (JP)
Saito, Koji, Tochigi (JP)
Sakoe, Yasuhiko, Tochigi (JP)

(73) Szabadalmas:

Kyorin Pharmaceutical Ltd., Tokió (JP)

(74) Képviseelő:

Olchváry Gézáné, DANUBIA Szabadalmi és
Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54) **Tetrahidrokinolinil-ecetsav-származékok, hatóanyagként ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények, valamint eljárás a hatóanyagok és a gyógyszerkészítmények előállítására**

KIVONAT

A találmány tárgya új tetrahidrokinolinil-ecetsav-származékok, ezek optikai izomerjei, sói, valamint hatóanyagként ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítási eljárására vonatkozik. Az új vegyületeket az (1) általános képlettel írják le, amely képletben

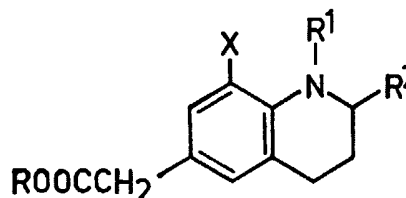
R és R¹ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport,

R² jelentése trifluor-metil-csoport, vagy adott esetben halogénatommal vagy metoxycsoporttal szubsztituált fenilcsoport,

X jelentése hidrogén- vagy halogénatom, 1–3 szénatomos alkil-, 1–3 szénatomos alkoxi-, ciano-, fenil-, karbamoil-, karboxil-, acetil-, benzoil-, nitro-,

amino-, 1–3 szénatomos alkil-tio-, 1–3 szénatomos alkil-szulfonil-, 1–3 szénatomos alkil-szulfonil-csoport.

A fenti (1) általános képletű vegyületek reumaellenes hatásúak, és alkalmasak autoimmun betegségek kezelésére is.



(1)

HU 222 522 B1

A találmány új tetrahidrokinolinil-ecetsav-származékokra, ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítményre, valamint a tetrahidrokinolinil-ecetsav-származékok és a gyógyszerkészítmények előállítására vonatkozik.

A találmány szerinti új tetrahidrokinolinil-ecetsavak, valamint ezek optikai izomerjei és sói immunválaszt módosító hatásúak, és alkalmasak autoimmun megbetegedések kezelésére.

A különböző, az immunválasszal kapcsolatos krónikus megbetegedések kezelésére (például rheumás arthritis és autoimmun betegségek) általában gyulladásgátló szereket, immunmodulátorokat stb. alkalmaznak. Az előző vegyületek szimptomás kezelésre alkalmasak, és így nem fundamentális szereket, míg az utóbbiak, amelyek körébe tartoznak például az arany sók, továbbá a D-penicillamin, levamiszol, lobenzarit stb., különös figyelemre tettek szert az utóbbi időben.

A jelen találmány feltalálói széles körű kísérleteket folytattak még hatásosabb és biztonságosabb rheumaelenes szereket kifejlesztésére, és azt tapasztalták, hogy a ciklusos antranilsavszármazékok immunmodulációs hatásúak, képesek a T-sejtek elnyomására, és ily módon terápiás hatásúak rheumás arthritisszel szemben (Hei 1-279867 számú nem vizsgált japán szabadalmi közzétett szabadalmi irat). Mindazonáltal, a tetrahidrokinolinil-ecetsav-származékokkal kapcsolatosan ilyen hatás eddig nem volt ismert.

A jelen találmány szerinti tetrahidrokinolinil-ecetsavak szubsztituenseitől eltérő szubsztituenseket tartalmazó tetrahidrokinolinil-ecetsavak gyulladásgátló, lázcsillapító és analgetikus hatásúak (lásd például az Sho 58-116466 számú nem vizsgált japán közzétételi irat és 3 778 511 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás), azonban ezen vegyületek immunmodulációs hatására sehol sem utalnak.

Az EP 83222 számú szabadalmi leírásban kinolinil-ecetsav-származékokat ismertetnek, ezen vegyületek szubsztituens jelentései eltérőek a jelen találmány szerinti vegyületekétől.

Ezen ismert vegyületek, amelyekkel kapcsolatban gyomor-bél rendszeri károsodásokra is történik utalás, a nem szteroid típusú gyulladásgátló szereket közé tartoznak, amelyek ciklooxigenázinhibitor hatással rendelkeznek, és alkalmazhatóságuk nem kielégítő a hatásosság és a toxicitás szempontjából. Bizonyos ecetsavak monoaminoxidáz-inhibitor hatása szintén ismert [Chemical Abstract, 64. kötet, 1753c (1966) és 70. kötet, 10292f (1969)], ezen vegyületek azonban szerkezetükben és hatásukban szintén különböznek a jelen találmány szerinti vegyületektől.

A találmány szerinti új tetrahidrokinolinil-ecetsav-származékokat az (1) általános képlettel írjuk le, amely képletben

R és R¹ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport,

R² jelentése trifluor-metil-csoport, vagy adott esetben halogénatommal vagy metoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport,

X jelentése hidrogén- vagy halogénatom, 1–3 szénatomos alkil-, 1–3 szénatomos alkoxi-, ciano-, fe-

nil-, karbamoil-, karboxil-, acetyl-, benzoil-, nitro-, amino-, 1–3 szénatomos alkil-tio-, 1–3 szénatomos alkil-szulfonil-, 1–3 szénatomos alkil-szulfonil-csoport.

5 A találmány oltalmi körébe tartoznak a fenti (1) általános képletű vegyületek sói, valamint optikai izomerjei, amelyek az (1) általános képletű vegyületekhez hasonlóan immunválaszt moduláló hatásúak, kiváló inhibíciós hatással rendelkeznek akut gyulladások esetén, amelyeknél a konvencionális immunmodulációs szereket nem alkalmazhatók, továbbá ciklooxigenázgátló hatással is rendelkeznek.

Azt tapasztaltuk továbbá, hogy a találmány szerinti (1) általános képletű vegyületek gyors és tartós hatással rendelkeznek adjuváns arthritisszel szemben, amely a rheumás arthritis egy tipikus patológiai formája. A jelen találmány feltalálói továbbá a vegyületek biztonságosságát is igazolják.

20 A fenti (1) általános képletű vegyületeket a találmány szerinti eljárással, például a következő eljárásokkal állítjuk elő.

Egy (2) általános képletű vegyületet – a képletben R jelentése hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport, R² jelentése adott esetben halogénatommal vagy metoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport, vagy trifluor-metil-csoport, X jelentése hidrogénatom, 1–3 szénatomos alkilcsoport, 1–3 szénatomos alkoxi-, ciano-, fenil-, karbamoil-, karboxil-, 1–3 szénatomos alkoxi-karbonil-, acetyl-, benzoil-, nitro-, amino-, 1–3 szénatomos alkil-tio-, 1–3 szénatomos alkil-szulfonil-, 1–3 szénatomos alkil-szulfonil-csoport vagy halogénatom, és X¹ jelentése hidrogénatom, klór- vagy brómatom – redukálunk, amikor is egy (1a) általános képletű vegyületet nyerünk, amely képletben R, R² és X jelentése a fenti.

35 A redukciót környezeti hőmérséklet és 80 °C közötti hőmérsékleten, és atmoszferikus nyomás és 50 kg/cm² nyomás közötti értéken végezzük hidrogéngázáramban katalitikus körülmények között, így például szénhordozós palládiumkatalizátor alkalmazásával, oly módon, hogy a (2) általános képletű vegyületet alkalmas oldószerben, így például metanolban, etanolban, izopropanolban vagy hasonló oldószerben oldjuk. Eljárhatunk úgy is, hogy a vegyületet nátrium-bór-ciano-hidriddel reagáltatjuk alkalmas oldószerben, így például metanolban, etanolban, ecetsavban vagy más hasonló vegyületben.

45 Eljárhatunk úgy is, hogy egy (1b) általános képletű vegyületet – a képletben R, R¹ és R² jelentése a fenti – egy halogénezőszerezettel, így például fluorral, klórral, brómmal, hipohalogénsavval, N-halogén-szukcinimiddal, halogén-piridin típusú klórkomplexszel vagy más hasonló vegyülettel reagáltatjuk inert oldószerben, amikor is (1c) általános képletű vegyületet nyerünk, amely képletben X² jelentése halogénatom, és R, R¹ és R² jelentése a fenti.

55 Eljárhatunk úgy is, hogy egy (1d) általános képletű vegyületet – a képletben R, R² és X jelentése a fenti – egy alkilezőszerezettel, így például halogénezett alkilvegyülettel, alkil-szulfáttal, aromás szulfonsavak alkil-észterével vagy más hasonló vegyülettel reagáltatjuk savmegkötő szer, így például dialkil-aminok, piridinbázis, al-

káli-karbonátok vagy más hasonló vegyületek jelenlétében, oldószerben, így például acetonban, acetonitrilben, metanolban, etanolban, metil-formamidban vagy más hasonló vegyületben. Más módszer szerint az említett vegyületet aldehidek, és hangyasav vagy katalitikus redukálószer keverékével kezeljük, és ily módon (1e) általános képletű vegyületeket nyerünk, a képletben R³ jelentése 1–3 szénatomos alkilcsoport és R, R² és X jelentése a fenti.

Egy következő módszer szerint (1f) általános képletű vegyületeket – a képletben R⁴ jelentése 1–3 szénatomos alkilcsoport és R¹, R² és X jelentése a fenti – hidrolizálunk savval vagy alkáliával ismert módszer szerint, amikor is (1g) általános képletű vegyületeket nyerünk, amely képletben R¹, R² és X jelentése a fenti.

A találmány szerinti eljárásnál felhasználásra kerülő (2) általános képletű intermediereket ismert módszerek szerint állítjuk elő [lásd például A) reakcióvázat].

Az olyan (2) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R² jelentése trifluor-metil-csoport, előnyösen például a B) reakcióvázlaton bemutatott eljárás szerint állítjuk elő, amely új eljárás. Ennél az eljárásnál egy (4) képletű amino-fenil-ecetsav-származékot ekvivalens mennyiségben vagy enyhe feleslegben alkalmazott (5) általános képletű 3-trifluor-metil-propionsav-alkil-észterrel reagáltatunk 0 °C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten, alkalmas oldószerben, így például metanolban, etanolban, izopropanolban, acetonitrilben, dioxánban vagy más hasonló vegyületben, amikor is nagy kihozattal nyerjük a 3-(szubsztituált fenil-amino)-3-trifluor-metil-akrilsav(6=6')-akril-észtert. Ennél az új eljárásnál a reakció-hőmérséklet enyhébb, és a reakcióidő rövidebb az ismert és az A) reakcióvázlaton bemutatott eljárásnál. Előnye továbbá ennek az eljárásnak, hogy kisebb a mellékreakciók valószínűsége, és nagyobb a kihozatal. Ez az eljárás különösen alkalmas olyan vegyületek előállítására, amelynek X¹ jelentése rövid szénláncú alkoxi- vagy rövid szénláncú alkilcsoport.

Az A–B) reakcióvázatokon megadott vegyületeknél R⁹ jelentése rövid szénláncú alkoxi-, benzil-oxi- vagy adott esetben szubsztituált fenil-amino-csoport és R², R⁴, X és X¹ jelentése a korábban megadottakkal azonos.

A találmány szerinti eljárással továbbá az (1i) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy (1h) általános képletű vegyületet – a képletben R, R¹ és R² jelentése a fenti – alkalmas cianizálószerrel, így például réz-cianiddal, kálium-cianiddal, nátrium-cianiddal vagy más hasonló vegyülettel, alkalmas oldószerben, így például N-metil-pirrolidonban, dimetil-formamidban vagy piridinben reagáltatunk keverés és melegítés közben. Az (1j) találmány szerinti általános képletű vegyületeket – a képletben R, R¹ és R² jelentése a fenti és R⁵ jelentése karbamoil-, rövid szénláncú alkoxi-karbonil- vagy karboxilcsoport – előállíthatjuk úgy, hogy egy (1i) általános képletű vegyületet hidrolizálunk például melegítés és keverés közben polifoszforsav, koncentrált kénsav vagy koncentrált sósav, vagy valamely alkália jelenlétében, alkalmas oldószerben, így például etanolban, metanolban, dimetil-szulfoxidban vagy más hasonló vegyü-

letben. Alkalikus vegyületként például nátrium-hidroxidot vagy kálium-hidroxidot alkalmazunk.

Az (1l) általános képletű vegyületeket – a képletben R, R¹ és R² jelentése a fenti és R⁶ jelentése adott esetben halogénatommal, metoxi- vagy metilcsoporttal, vagy ezek kombinációjával szubsztituált fenilcsoport – előállíthatjuk úgy, hogy egy (1h) általános képletű vegyületet melegítés és keverés közben egy (1k) általános képletű bórsavszármazékkal reagáltatunk – a képletben R⁶ jelentése a fenti – inert oldószerben, fémkatalizátor, előnyösen tetrakisz(trifenil-foszfin)-palládium(O) és egy bázikus anyag jelenlétében argonatmoszférában.

Az (1m) általános képletű vegyületeket – a képletben R, R¹ és R² jelentése a fenti – úgy állítjuk elő, hogy egy (1h) általános képletű vegyületet trimetil-szilil-acetilén, trietil-amin és réz-jodid jelenlétében melegítünk keverés közben, alkalmas oldószerben, így például dimetil-formamidban, tetrahidrofuránban, bisz(trifenil-foszfin)-palládium-diacetát, bisz(trifenil-foszfin)-palládium-diklorid vagy más hasonló vegyület jelenlétében.

Az (1n) általános képletű vegyületeket – a képletben R, R¹ és R² jelentése a fenti – úgy állítjuk elő, hogy egy (1m) általános képletű vegyületet koncentrált kénsav, higany-szulfát vagy más hasonló vegyület jelenlétében melegítünk keverés közben, alkalmas oldószerben, így például víztartalmú acetonban.

Az (1p) általános képletű vegyületeket – a képletben R, R¹ és R² jelentése a fenti – előállíthatjuk az (1o) általános képletű vegyületek – a képletben R, R¹ és R² jelentése a fenti – katalitikus redukciójával atmoszferikus nyomáson és szobahőmérsékleten, alkalmas oldószerben, így például etanolban, metanolban, dimetil-formamidban és alkalmas katalizátor, így például 10%-os szénhordozós katalizátor jelenlétében hidrogéngáz-áramban.

Az (1r) általános képletű vegyületeket – a képletben R, R¹ és R² jelentése a fenti és R⁷ jelentése 1–3 szénatomos alkanoil-, adott esetben szubsztituált benzoil-, 1–3 szénatomos alkil-szulfonil vagy adott esetben szubsztituált fenil-szulfonil-csoport –, előállíthatjuk az (1p) általános képletű vegyületek (1q) általános képletű vegyületekkel – a képletben R⁷ jelentése a fenti és Y jelentése halogénatom – való reagáltatásával szobahőmérsékleten, alkalmas oldószerben, így például dioxánban, dimetil-szulfoxidban, dimetil-formamidban keverés közben, alkalmas bázis, így például trietil-amin vagy piridin jelenlétében.

Az (1s) általános képletű vegyületeket – a képletben R, R¹ és R² jelentése a fenti – előállíthatjuk az (1b) általános képletű vegyületek kálium-tiocianáttal és brómmal való reagáltatásával keverés közben, 10 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, alkalmas oldószerben, így például ecetsavban.

Az (1u) általános képletű vegyületeket – a képletben R, R¹ és R² jelentése a fenti és R⁸ jelentése 1–3 szénatomos alkilcsoport – előállíthatjuk, ha az (1s) általános képletű vegyületeket nátrium-szulfiddal reagáltatjuk alkalmas oldószerben, így például metanolban, etanolban vagy más hasonló vegyületben, keve-

rés és melegítés közben, majd a redukciót követően a kapott vegyületet egy (1t) általános képletű vegyülettel – a képletben R⁸ jelentése és Y a fenti – reagáltatjuk.

A (2v) általános képletű vegyületeket – a képletben R, R¹, R² és R⁸ jelentése a fenti és n értéke 1 vagy 2 – előállíthatjuk, ha egy (1u) általános képletű vegyületet ekvimoláris mennyiségben vagy feleslegben alkalmazott oxidálószerrel, így például m-klór-perbenzoesavval, vizes hidrogén-peroxiddal vagy nátrium-perkloráttal oxidáljuk 0 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, alkalmas oldószerben, így például etanolban, metanolban, metilén-kloridban vagy kloroformban.

Az (1x) általános képletű vegyületeket – a képletben R, R¹ és R² és R⁸ jelentése a fenti – előállíthatjuk, ha az (1w) általános képletű vegyületeket – a képletben R, R¹, R² és R⁸ jelentése a fenti – oxidáljuk ekvimoláris mennyiségben vagy feleslegben alkalmazott oxidálószerrel, így például m-klór-perbenzoesavval, vizes hidrogén-peroxiddal, nátrium-perkloráttal alkalmas oldószerben, így például alkoholban, metilén-kloridban, kloroformban, szobahőmérsékleten melegítés és keverés közben.

Az (1z) általános képletű vegyületeket – a képletben R, R¹ és R² jelentése a fenti – előállíthatjuk ha (1y) általános képletű vegyületeket – a képletben R, és R² jelentése a fenti – formalinnal reagáltatunk alkalmas sav, így például ecetsav, hangyasav, sósav jelenlétében melegítés és keverés közben.

Az (1z-a) általános képletű vegyületeket – a képletben R, és R² jelentése a fenti – előállíthatjuk, ha az (1z) általános képletű vegyületeket ekvimoláris mennyiségben vagy enyhe feleslegben alkalmazott fenil-lítiummal reagáltatjuk –78° és 0° közötti hőmérsékleten, alkalmas oldószerben, így például tetrahydrofuranban, éterben, atmoszferikus nyomású inert gázatmoszférában, így például argon- vagy nitrogénatmoszférában.

A fenti (1) általános képletű vegyületek aszimmetriás szénatomot tartalmaznak, a vegyületek két optikai izomer formában is előfordulnak, ezek, valamint ezek racém keveréke egyaránt a találmány oltalmi körébe tartozik.

Az optikailag aktív izomereket ismert módon állíthatjuk elő, így például a tetrahydrokinolinszármazékok diasztereomerjeivel szembeni rezolválással, N-tozil-L-prolin alkalmazásával [Journal of Medicinal Chemistry, 30. kötet, 839 (1987)].

Az (1) általános képletű találmány szerinti vegyületek sói szintén a találmány oltalmi körébe tartoznak, ilyen sók például a következő savakkal nyert sók: sósav, kénsav, foszforsav, metánszulfonsav, tejsav, citromsav, borkősav, továbbá a különböző fémekkel, így például nátriummal, káliummal, magnéziummal stb. nyert sók.

A következő példákkal a találmányt közelebbről illesztráljuk.

1. példa

Etil-2-(2-fluor-fenil)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-6-acetát

8 g etil-p-amino-fenil-acetátot, 10 g etil-2-fluorbenzoil-acetátot és 1 g p-toluolszulfonsavat feloldunk

150 ml benzolban, az oldatot Dean–Stalk dehidratáló berendezésbe helyezzük molekulaszitával együtt (4 Å), majd a kapott oldatot 4,5 órán át visszafolyatás közben melegítjük. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a visszamaradó anyaghoz vizet adunk, majd a keveréket metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd betöményítjük. A maradékhoz 60 ml difenil-étert adagolunk, a kapott keveréket 240–250 °C hőmérsékleten 30 percen át melegítjük, majd lehűtjük, étert adagolunk hozzá, és a kiváló kristályos anyagot szűréssel elválasztjuk. Ily módon 9,5 g nyers, etil-2-(2-fluor-fenil)-4-hidroxi-kinolin-6-acetátot nyerünk. A kapott anyaghoz ezután 40 ml foszfor-oxid-kloridot adagolunk, a keveréket 2 órán át visszafolyatás közben melegítjük, majd lehűtjük, jégre öntjük, és metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és betöményítjük, amikor is 9,2 g etil-4-klór-2-(2-fluor-fenil)-kinolin-6-acetátot nyerünk. Ezt az anyagot 200 ml etanolban feloldjuk, majd 1 g 10%-os szénhordozós palládiumot adagolunk hozzá, és 0,4 MPa (40 kg/cm²) nyomáson és 80 °C hőmérsékleten hidrogénezzük. Ezután a katalizátort leszűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (metilén-klorid), amikor is 3,7 g cím szerinti vegyületet nyerünk halványsárga, olajos anyag formájában.

2. példa

Etil-1,2,3,4-tetrahydro-2-fenil-kinolin-6-acetát

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, kiindulási anyagként etil-p-amino-fenil-acetátot és etil-benzoil-acetátot alkalmazva.

3. példa

Metil-2-(4-metoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-6-acetát

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, kiindulási anyagként metil-p-amino-fenil-acetátot és etil-p-metoxi-benzoil-acetátot alkalmazva.

4. példa

Etil-8-klór-2-(2-fluor-fenil)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-6-acetát

2,4 g 1. példa szerinti vegyületet feloldunk 30 ml dimetil-formamidban, majd hozzáadunk 1,1 g N-klór-szukcinimidet, a kapott keveréket 80 °C-on 2 órán át keverjük, majd lehűtjük, jeges vizet adunk hozzá, és a keveréket metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázist telített sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (metilén-klorid), amikor is 1,5 g cím szerinti vegyületet nyerünk halványsárga, olajos anyag formájában.

Elemanalízis a C₁₉H₁₉ClFNO₂ összegképletű vegyületre (%):

	C	H	N
számított:	65,61	5,51	4,03
mért:	65,51	5,52	3,88

5. példa

Etil-8-klór-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-acetát

3 g 2. példa szerint előállított vegyületet a 4. példában leírtak szerint kezelünk, amikor is 2,6 g cím szerinti vegyületet nyerünk halványsárga, olajos anyag formájában.

6. példa

Metil-8-klór-2-(4-metoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-acetát

1,76 g 3. példa szerinti vegyületet a 4. példában leírtak szerint kezelünk, amikor is 610 g cím szerinti vegyületet nyerünk halványsárga, olajos anyag formájában.

7. példa

8-Klór-2-(2-fluor-fenil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-ecetsav

1,4 g 4. példa szerinti vegyületet feloldunk 30 ml 10%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatban, és kis mennyiségű etanol jelenlétében 2 órán át 80 °C hőmérsékleten visszafolyatás közben melegítjük. Ezután a keveréket lehűtjük, koncentrált sósavval megsavanyítjuk, a kiváló kristályos anyagot szűrjük, majd etanol/hexán elegyből átkristályosítjuk, amikor is 1,2 g cím szerinti anyagot nyerünk, halványsárga, kristályos anyag formájában. Olvadáspont: 127–129 °C.

Elemanalízis a $C_{17}H_{15}ClFNO_2$ összegképletű vegyületre (%):

	C	H	N
számított:	63,85	4,72	4,38
mért:	63,50	4,62	4,38

8. példa

8-Klór-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-ecetsav

Az 5. példa szerint előállított vegyületet a 7. példa szerint reagáltatjuk, amikor is fehér, prizmás, kristályos anyag formájában éter/hexán elegyből való átkristályosítással nyerjük a cím szerinti vegyületet, olvadáspont: 126–127 °C.

Elemanalízis a $C_{17}H_{16}ClNO_2$ összegképletű vegyületre (%):

	C	H	N
számított:	67,66	5,34	4,64
mért:	67,38	5,24	4,51

9. példa

8-Klór-2-(4-metoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-ecetsav

A 6. példa szerint előállított vegyületet a 7. példa szerint kezeljük, amikor is fehér, prizmás, kristályos anyag formájában éter/hexán elegyből való átkristályosítás után nyerjük a cím szerinti vegyületet, olvadáspont: 140–141 °C.

Elemanalízis a $C_{18}H_{18}ClNO_2$ összegképletű vegyületre (%):

	C	H	N
számított:	65,16	5,47	4,22
mért:	65,01	5,43	4,13

10. példa

2-(2-Fluor-fenil)-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-ecetsav

Az 1. példa szerint előállított vegyületet a 7. példa szerint kezeljük, amikor is fehér, prizmás, kristályos anyag formájában éter/hexán elegyből való átkristályosítás után nyerjük a cím szerinti vegyületet, olvadáspont: 117–118 °C.

Elemanalízis a $C_{17}H_{16}NO_2$ összegképletű vegyületre (%):

	C	H	N
számított:	71,56	5,65	4,91
mért:	71,80	5,64	4,83

11. példa

1-Metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-ecetsav

3 g 2. példa szerinti vegyületet feloldunk acetonban, majd hozzáadunk 0,8 ml metil-jodidot és 3,7 g kálium-hidroxidot, majd a kapott keveréket 40 °C hőmérsékleten 20 órán át melegítjük. Ezután a keverékhez vizet adunk, majd sósavval megsavanyítjuk, és metilén-kloriddal extraháljuk. A metilén-kloridos fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük, és etanol/hexán elegyből átkristályosítjuk, ily módon 1,25 g cím szerinti vegyületet halványsárga porszerű kristályos anyag formájában, olvadáspont: 110–111 °C.

Elemanalízis a $C_{18}H_{19}NO_2$ összegképletű vegyületre (%):

	C	H	N
számított:	76,84	6,81	4,98
mért:	76,76	6,77	5,02

12. példa

8-Klór-1-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-ecetsav

0,7 g 11. példa szerinti vegyületet elkeverünk 20 ml metanollal és néhány csepp koncentrált kénsavval, majd a kapott keveréket 2 órán át visszafolyatás közben melegítjük. A keveréket ezután csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó anyaghoz metilén-kloridot adunk, majd vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük, amikor is a nyers, 1-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-ecetsav-metil-észtert nyerjük. Ezt az anyagot 30 ml dimetil-formamidban feloldjuk, hozzáadunk 0,3 g N-klór-szukcinimidet, a keveréket 50 °C-on 2 órán át melegítjük, majd jeges vízbe öntjük, és éterrel extraháljuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük, amikor is 0,74 g metil-8-klór-1-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-acetátot nyerünk, olvadáspont: 78–80 °C, sárga, túszerű kristályos anyag formájában. Ezt az anyagot ezután 30 ml 10%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal elkeverjük, és 60 °C-on 1 órán át keverés közben melegítjük. Ezután lehűtjük, a keveréket koncentrált sósavval megsavanyítjuk, és metilén-kloriddal extraháljuk. A metilén-kloridos fázisból nyert kristályos anyagot vízzel mossuk, vízmentes nátrium-

szulfáton szárítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük, és etil-acetát/hexán elegyből átkristályosítjuk. Ily módon 0,5 g cím szerinti vegyületet nyerünk sárga, prizmás, kristályos anyag formájában, olvadáspont: 111–112 °C.

Elemanalízis a $C_{18}H_{18}ClNO_2$ összegképletű vegyületre (%)

	C	H	N
számított:	68,46	5,75	4,44
mért:	68,19	5,90	4,42

13. példa

Metil-1,2,3,4-tetrahidro-2-trifluor-metil-kinolin-6-acetát

A) eljárás

7 g metil-p-amino-fenil-acetátot, 8,19 g etil-trifluor-aceto-acetátot és 500 mg p-toluolszulfonsavat feloldunk 100 ml benzolban, molekulaszítával együtt (4 Å) Dean–Stark dehidratáló berendezésre helyezzük, és az oldatot 10 órán át visszafolyatás közben melegítjük. Az oldószert ezután csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (etil-acetát/hexán=1/4), amikor is 7,18 g metil-3-(4-metoxi-karbonil-metil-fenil-amino)-3-trifluor-metil-akrilátot nyerünk színtelen, prizmás, kristályos anyag formájában, olvadáspont: 50–51 °C, etil-acetát/n-hexánból való átkristályosítás után.

Elemanalízis a $C_{14}H_{14}F_3NO_4$ összegképletű vegyületre (%)

	C	H	N
számított:	53,00	4,45	4,41
mért:	52,90	4,38	4,53

A fentiek szerint nyert anyagot elkeverjük 30 ml difenil-éterrel, és 250 °C hőmérsékleten 45 percen át melegítjük. A keveréket ezután lehűtjük, hexánnal elkeverjük, a kiváló kristályos anyagot szűrjük és szárítjuk, amikor is 4,75 g nyers metil-4-hidroxi-2-trifluor-metil-kinolin-6-acetátot nyerünk, olvadáspont: 192–193 °C metanolból való átkristályosítás után, színtelen, túszerű kristályos anyag.

Elemanalízis a $C_{13}H_{10}F_3NO_3$ összegképletű vegyületre (%)

	C	H	N
számított:	54,74	3,53	4,91
mért:	54,39	3,47	4,92

A fentiek szerint nyert anyagot elkeverjük 3,81 g foszfor-pentakloriddal és 20 ml foszfor-oxi-kloriddal, és a kapott keveréket 100 °C-on 1 órán át keverjük. A foszfor-oxi-kloridot ezután ledesztilláljuk, a visszamaradó anyaghoz vizet adunk, és nátrium-hidrogén-karbonáttal semlegesítjük. A keveréket ezután kloroformmal extraháljuk, a szerves fázist vízzel, majd telített sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és betöményítjük. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (etil-acetát/hexán=1/4), amikor is 4,88 g metil-4-klór-2-trifluor-metil-kinolin-6-acetátot nyerünk, olvadáspont: etil-acetát/n-hexánból való átkristályosítás után 108–109 °C, fehér, pelyhes, kristályos anyag.

Elemanalízis a $C_{13}H_9ClF_3NO_2$ összegképletű vegyületre (%)

	C	H	N
számított:	51,42	2,99	4,61
mért:	51,27	2,86	4,67

12,35 g fentiek szerint nyert vegyületet ezután elkeverünk 5,96 ml trietil-aminnal és 600 mg 10%-os szénhordozós palládiumkatalizátorral, 200 ml metanol, majd a keveréket 50 kg/cm² nyomáson, szobahőmérsékleten 3 órán át hidrogénezzük. A katalizátort ezután leszűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó anyagot éterben oldjuk, vízzel, majd telített sóoldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Ily módon 10,29 g cím szerinti vegyületet nyerünk fehér, kristályos anyag formájában.

B) eljárás

2,17 g (13,2 mmol) metil-p-amino-fenil-acetátot feloldunk 30 ml metanolban keverés és jéggel való hűtés közben, majd hozzáadunk cseppenként 10 ml metanolban oldott 2 g (13,2 mmol) metil-3-trifluor-metil-propiolátot. 30 perc elteltével az oldószert ledesztilláljuk, így módon 4,17 g metil-3-(4-metoxi-karbonil-metil-fenil-amino)-3-trifluor-metil-akrilátot nyerünk sárga, olajos anyag formájában.

H-NMR (CDCl₃) δ 3,62 (2H, s, CH₂), 3,70, 3,75 (6H, s, CO₂CH₃)×2, 5,34 (1H, s, H_A), 7,08–7,31 (4H, m, ArH), 9,76 (1H, bs, NH)

A fenti anyagot etil-acetát/n-hexán elegyből átkristályosítjuk, amikor is az olajos anyag színtelen, prizmás, kristályos anyaggá alakul. Ezt az anyagot ezután az A) eljárás szerint reagáltatva a kívánt vegyületté alakítjuk.

14. példa

Metil-8-klór-1,2,3,4-tetrahidro-2-trifluor-metil-kinolin-6-acetát

2 g 13. példa szerinti vegyületet a 4. példa szerint reagáltatunk, amikor is 1,87 g kívánt vegyületet nyerünk színtelen, olajos anyag formájában, ezt szilikagélen kromatografáljuk (etil-acetát/hexán=1/4).

15. példa

8-Klór-1,2,3,4-tetrahidro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav

1,58 g 14. példa szerinti vegyületet elkeverünk 5 ml, 310 mg nátrium-hidroxidot és 5 ml etanolt tartalmazó vizes oldattal, és a keveréket szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. Ezután 20 ml vizet adunk hozzá, a pH-t koncentrált sósavval pH=4-re beállítjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd betöményítjük, amikor is 1,41 g kívánt terméket nyerünk fehér, kristályos anyag formájában. Ezt etil-acetát/hexánból átkristályosítva nyerjük a kívánt terméket, olvadáspont: 127–128 °C.

Elemanalízis a $C_{12}H_{11}ClF_3NO_2$ összegképletű vegyületre (%)

	C	H	N
számított:	49,08	3,78	4,77
mért:	49,09	3,72	4,70

16. példa**1,2,3,4-Tetrahidro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav**

A 13. példa szerint előállított vegyületet a 15. példában leírtak szerint kezelünk, amikor is a cím szerinti vegyületet nyerjük fehér, prizmás, kristályos anyag formájában, olvadáspont: 118–119 °C (etil-acetát/hexán elegyből való átkristályosítás után).

Elemanalízis a $C_{12}H_{12}F_3NO_2$ összegképletű vegyületre (%):

	C	H	N
számított:	55,60	4,67	5,40
mért:	55,73	4,62	5,28

17. példa**Metil-1-[N-tozil-L-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-2-trifluor-metil-kinolin-6-acetát**

(Diasztereomerek előállítás)

100 mg 13. példa szerinti vegyületet és 316 mg N-tozil-L-propil-kloridot elkeverünk 0,2 ml vízmentes toluollal, és a kapott keveréket 60 °C-on 12 órán át, majd 80 °C-on 5 órán át keverjük. Ezután lehűtjük, a reakciókeveréket telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatba öntjük, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az extrahált oldatot telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített sóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd betöményítjük. A visszamaradó anyagot szilikagélén kromatografáljuk (etil-acetát/hexán=2/3–3/2), amikor is 83 mg A izomert nyerünk a korábban eluált frakcióból és 49 mg B izomert a később eluált frakcióból.

A izomer: színtelen, prizmás kristályos anyag, etil-acetátból való átkristályosítás után, olvadáspont: 204–205 °C.

Elemanalízis a $C_{25}H_{27}F_3N_2O_5S$ összegképletű vegyületre (%):

	C	H	N
számított:	57,24	5,19	5,34
mért:	57,24	5,12	5,33

B izomer: színtelen, habszerű anyag

Elemanalízis a $C_{25}H_{27}F_3N_2O_5S$ összegképletű vegyületre (%):

	C	H	N
számított:	57,24	5,19	5,34
mért:	57,32	5,19	5,17

18. példa**1,2,3,4-Tetrahidro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav (+)-izomer**

6 mg 17. példa szerinti előállított A izomert elkeverünk 5 ml 20%-os vizes nátrium-hidroxiddal, és 100 °C hőmérsékleten keverés közben 3 órán át melegítjük. Ezután a keverékhez jégdarabokat adunk, majd a pH értéket 3–4 közötti értékre beállítjuk koncentrált sósavval, és a keveréket etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot telített sóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és betöményítjük. A visszamaradó anyagot szilikagélén kromatografáljuk (etil-acetát/hexán=1/1, majd etil-acetát), amikor is 14,9 mg cím szerinti vegyületet nyerünk színtelen, pelyhes, kristályos

anyag formájában, olvadáspont: 107–108 °C metilén-klorid/hexán elegyből való átkristályosítás után.

Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_D^{25}$ 17,0° (c=0,223, kloroform)

19. példa**1,2,3,4-Tetrahidro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav**

(–)-izomer

1 mg 17. példa szerinti B izomert a 18. példa szerinti módon kezelünk, amikor is 7,8 g cím szerinti terméket nyerünk színtelen, pelyhes, kristályos anyag formájában, olvadáspont: 105–107 °C metilén-klorid/hexán elegyből való átkristályosítás után.

Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_D^{25}$ –15,3° (c=0,222, kloroform)

20. példa**8-Klór-1,2,3,4-tetrahidro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav**

(+)-izomer

4,8 mg 18. példa szerinti vegyületet feloldunk 0,2 ml vízmentes N,N-dimetil-formamidban, majd hozzáadunk 8,4 mg N-klór-szukcinimidet, és a kapott keveréket 70 °C-on 30 percen át melegítjük argonatmoszférában keverés közben. A reakciókeveréket ezután 15 ml etil-acetátban oldjuk, majd vízzel és telített sóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, majd betöményítjük. A visszamaradó anyagot szilikagélén kromatografáljuk (etil-acetát/hexán=1/4, majd etil-acetát), amikor is 9,2 mg cím szerinti vegyületet nyerünk színtelen, kristályos anyag formájában, olvadáspont: 110–112 °C.

Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_D^{25}$ –21,2° (c=0,613, kloroform)

21. példa**8-Klór-1,2,3,4-tetrahidro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav**

(–)-izomer

7,8 mg 19. példa szerinti előállított A izomert a 20. példában leírtak szerint kezelünk, amikor is 4,5 mg cím szerinti vegyületet nyerünk színtelen, kristályos anyag formájában, olvadáspont: 108–111 °C.

Fajlagos forgatóképesség: $[\alpha]_D^{25}$ –19,3° (c=0,3, kloroform)

22. példa**Metil-8-bróm-1,2,3,4-tetrahidro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav**

3,18 g 13. példa szerinti előállított vegyületet feloldunk 30 ml DMF-ban, és keverés közben –5 és 0 °C között hőmérsékleten hozzáadunk 1 óra alatt 30 ml DMF-ban oldott 2,07 g NBS-t (N-bróm-szukcinimid). Az adagolás befejezése után a keverékhez 20 ml jeges vizet adunk a reakció leállítására érdekében. Ezután további 100 ml vizet adagolunk, a reakciókeveréket 300 ml etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist háromszor 300–300 ml vízzel, majd 150 ml telített sóoldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk.

Az oldószert ezután ledesztilláljuk, a maradékot szilikagélen kromatografáljuk (etil-acetát/hexán=1/4), amikor is 3,62 g cím szerinti vegyületet nyerünk halványsárga, olajos anyag formájában.

23. példa

8-Bróm-1,2,3,4-tetrahidro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav

A 22. példa szerint előállított vegyületet a 15. példában leírtak szerint kezeljük, amikor is a cím szerinti vegyületet nyerjük halványsárga, kristályos anyag formájában, olvadáspont: 111–112 °C, etil-acetát/hexán elegyből való átkristályosítás után.

Elemanalízis a $C_{12}H_{11}BrF_3NO_2$ összegképletű vegyületre (%):

	C	H	N
számított:	42,63	3,28	4,14
mért:	42,89	3,13	4,10

24. példa

8-Ciano-1,2,3,4-tetrahidro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav

3,42 g 8-bróm-1,2,3,4-tetrahidro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav-metil-észtert feloldunk N-metil-2-pirrolidonban, majd hozzáadagolunk 1,06 g réz-cianidot, és a kapott keveréket 170 °C-on keverjük. 3 óra elteltével a keveréket 60 °C-ra lehűtjük, hozzáadunk 3 g vas(III)-klorid-6-hidrátot, 5 ml koncentrált sósavat és 20 ml vizet, majd a keveréket ezen a hőmérsékleten további 0,5 órán át keverjük. Ezután 100 ml vizet adagolunk, a keveréket kétszer 300-300 ml etil-acetáttal extraháljuk, majd kétszer 500-500 ml vízzel, majd telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, végül 200 ml telített sóoldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert ezután ledesztilláljuk, a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (etil-acetát/hexán=1/2), amikor is 1,94 g 8-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav-metil-észtert nyerünk sárga, olajos anyag formájában.

600 mg fenti olajos anyagot ezután a 15. példában leírtak szerint kezelünk, amikor is 550 mg cím szerinti terméket nyerünk sárga, kristályos anyag formájában. Etil-acetát/hexán elegyből való átkristályosítás után az olvadáspont 148–149 °C.

Elemanalízis a $C_{13}H_{11}F_3N_2O_2$ összegképletű vegyületre (%):

	C	H	N
számított:	54,93	3,90	9,86
mért:	55,03	3,78	9,72

25. példa

8-Karbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav

10 ml polifoszforsavat (foszforsav/foszfor-pentoxid=1/1) adagolunk 2 ml metanolban oldott 1,23 g 8-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav-metil-észterhez 110 °C hőmérsékleten keverés közben. Az adagolás befejezése után a keverést még 1,5 órán át folytatjuk, majd 100 ml jeges vizet adagolunk, és a keveréket kétszer 100-100 ml etil-acetáttal

extraháljuk, majd az extraktumot vízzel, majd 100 ml telített sóoldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert ezután ledesztilláljuk, a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (etil-acetát/hexán=1/2), amikor is 560 mg 8-karbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav-metil-étert nyerünk fehér, kristályos anyag formájában. Ezen túlmenően még 500 mg keverék terméket nyerünk, amely az említett karbamoilvegyület és 8-metoxi-karbonil-1,2,3,4-tetrahidro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav-észter keveréke.

A fentiek szerint nyert nyers kristályos anyag 560 mg-ját a 15. példa szerint kezeljük, amikor is 520 mg fehér, kristályos anyagot nyerünk, olvadáspont: etanolból való átkristályosítás után 217–219 °C.

Elemanalízis a $C_{13}H_{13}F_3N_2O_3$ összegképletű vegyületre (%):

	C	H	N
számított:	51,66	4,34	9,27
mért:	51,40	4,17	9,15

26. példa

8-Karboxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav

10 ml etanolban feloldunk 500 mg előző példa szerint nyert 8-karbamoil- és 8-metoxi-karbonil-1,2,3,4-tetrahidro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav-metil-észterek keverékét, majd hozzáadagolunk 10%-os vizes nátrium-hidroxidot, és a kapott keveréket 7 órán át visszafolyatás közben melegítjük. Ezután lehűtjük, 50 ml vizet adunk hozzá, és a pH értékét 2-re beállítjuk. A kiváló kristályos anyagot szűréssel elválasztjuk, vízzel mossuk, amikor is 350 mg fehér, kristályos anyagot nyerünk, olvadáspont: etil-acetát/hexánból való átkristályosítás után 195–196 °C.

Elemanalízis a $C_{13}H_{12}F_3NO_4$ összegképletű vegyületre (%):

	C	H	N
számított:	51,49	3,99	4,62
mért:	51,87	3,99	4,47

27. példa

8-Fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav

Argongáz-atmoszférában feloldunk 20 ml benzolban 1 g 8-bróm-1,2,3,4-tetrahidro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav-metil-észtert és 100 mg tetrakis(trifenil-foszfín)-palládiumot. Ezután hozzáadagolunk kis mennyiségű etanolban oldott 380 mg fenil-bórsavat, majd 2,9 ml 2 mólos, vizes nátrium-karbonát-oldatot, és a kapott keveréket 7 órán át visszafolyatás közben melegítjük. Ezután lehűtjük, 100 ml vizet adunk hozzá, és a keveréket kétszer 100-100 ml etil-acetáttal extraháljuk, majd az extraktumot telített sóoldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, az oldószert ledesztilláljuk, és a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (etil-acetát/hexán=1/5). Ily módon 880 mg 8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav-metil-észtert nyerünk színtelen, olajos anyag formájában.

A fentiek szerint nyert olajos anyagot feloldjuk 20 ml etanolban, majd hozzáadagolunk 1 ml trietil-amint és 50 mg 10%-os szénhordozós palládiumot, és a keveréket szobahőmérsékleten katalitikusan redukáljuk. 3 óra elteltével a katalizátort leszűrjük, a szűrletet betöményítjük, hozzáadunk 200 ml etil-acetátot, és a keveréket vízzel, majd telített sóoldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Ezután az oldószert ledesztilláljuk, a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (etil-acetát/hexán=1/4), amikor is 600 mg tiszta, 8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav-metil-észtert nyerünk szintelen, olajos anyag formájában.

A fenti 600 mg olajos anyagot ezután a 15. példában leírtak szerint kezeljük, amikor is 510 mg cím szerinti vegyületet nyerünk fehér, kristályos anyag formájában, olvadáspont: etil-acetát/hexánból való átkristályosítás után 131–132 °C.

Elemanalízis a $C_{18}H_{16}F_3NO_2$ összegképletű vegyületre (%)

	C	H	N
számított:	64,47	4,81	4,18
mért:	64,40	4,70	4,11

28. példa

8-Acetil-1,2,3,4-tetrahidro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav

20 ml dimetil-formamidban feloldunk 1,15 g 8-bróm-1,2,3,4-tetrahidro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav-metil-észtert, 232 mg bisz(trifenil-foszfín)-palládium-dikloridot és 63 mg réz-jodidot, majd hozzáadunk 1,9 ml trietil-amint és 0,55 ml trimetil-szilikacetylent, és a kapott keveréket 80 °C-on keverjük. 8 óra elteltével 200 ml metilén-kloridot adagolunk, majd a keveréket vízzel, majd 10%-os citromsavoldattal, majd ismételen vízzel, végül telített sóoldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk (etil-acetát/hexán=1/4). A kapott anyag a kiindulási anyag és 1,2,3,4-tetrahidro-2-trifluor-metil-8-trimetil-szilikacetyl-kinolin-6-ecetsav-metil-észter keveréke olajos anyag formájában.

A fenti keveréket feloldjuk 20 ml 70%-os víztartalmú acetonban, majd hozzáadunk 2,2 g koncentrált kén-savat és 890 mg higany-szulfátot, és a keveréket visszafolytatás közben melegítjük. 5 óra elteltével 100 ml vizet adagolunk és a keveréket etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot vízzel, majd telített sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert ledesztilláljuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (etil-acetát/hexán=1/4), amikor is 150 mg tiszta, 8-acetil-1,2,3,4-tetrahidro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav-metil-észtert nyerünk sárga, olajos anyag formájában.

A továbbiakban a 15. példa szerint járunk el, amikor is 120 mg cím szerinti vegyületet nyerünk sárga, kristályos anyag formájában, olvadáspont: etil-acetát/hexánból való átkristályosítás után 173–174 °C.

Elemanalízis a $C_{14}H_{14}F_3NO_3$ összegképletű vegyületre (%)

	C	H	N
számított:	55,82	4,68	4,65
mért:	55,88	4,68	4,51

29. példa

8-Metil-tio-1,2,3,4-tetrahidro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav

25 ml ecetsavban feloldunk 2,5 g 13. példa szerinti vegyületet és 1,26 g kálium-tiocianátot, majd a kapott oldatot 10 °C hőmérsékleten keverjük. Ezután hozzá-csepegtetünk 5 ml ecetsavban oldott 0,35 ml brómot, majd a keveréket 15–20 °C hőmérsékleten 1,5 órán át keverjük. Ezután jeges vizet adunk a keverékhez, majd nátrium-hidrogén-karbonáttal semlegesítjük, etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot vízzel, majd telített sóoldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert ezután ledesztilláljuk, a maradékot szilikagélen kromatografáljuk (etil-acetát/hexán=1/4), amikor is 1,83 g 1,2,3,4-tetrahidro-8-tiociano-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsavat nyerünk fehér, kristályos anyag formájában.

2,97 g fenti terméket feloldunk 30 ml etanolban, majd 2,88 g nátrium-szulfid-9-hidrátot és 10 ml vizet adagolunk hozzá, és a kapott keveréket visszafolytatás közben melegítjük. 5 óra elteltével a hőmérsékletet 50 °C-ra csökkentjük, majd 5 ml metil-jodidot és 1 g nátrium-hidrogén-karbonátot adagolunk, a keveréket ezen a hőmérsékleten 3 órán át keverjük, majd lehűtjük, hígított sósavval a pH értékét 2-re beállítjuk, majd a keverékhez vizet adunk, végül etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot vízzel, majd telített sóoldattal mossuk és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Ezután az oldószert ledesztilláljuk, a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk, (etil-acetát/hexán=1/3, utána metilén-klorid/etanol=10/1). Ily módon 1,17 g 8-metil-tio-1,2,3,4-tetrahidro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav-metil-észtert nyerünk halványsárga, olajos anyag formájában, valamint 720 mg 8-metil-tio-1,2,3,4-tetrahidro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav-metil-észtert fehér, kristályos anyag formájában. Etil-acetát/hexán elegyből való átkristályosítás után a kristályos anyagok olvadáspontja 112–113 °C. Elemanalízis a $C_{13}H_{14}F_3NO_2S$ összegképletű vegyületre (%)

	C	H	N
számított:	51,14	4,62	4,59
mért:	50,94	4,53	4,53

30. példa

8-Metil-szulfimil-1,2,3,4-tetrahidro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav

30 ml metilén-kloridban feloldunk 1,17 g 8-metil-tio-1,2,3,4-tetrahidro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav-metil-észtert, majd a keveréket jég-hűtés mellett keverjük. Ezután hozzáadunk 870 mg m-klor-perbenzoesavat és 336 mg nátrium-hidrogén-karbonátot, és a kapott keveréket 1 órán át keverjük. Ezután vizet adunk hozzá, majd metilén-kloriddal extraháljuk, az extraktumot telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd vízzel, majd telített sóoldattal mossuk, végül vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert ledesztilláljuk.

tilláljuk, a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (etil-acetát/hexán=1/1), amikor is 620 mg A és B diasztereomert nyerünk, amelyek a metil-8-metil-szulfonil-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav diasztereomerjei. A termék továbbá tartalmaz még 180 mg 8-metil-szulfonil-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav-metil-észtert fehér, kristályos anyag formájában.

850 mg így nyert szulfonilvegyületet ezután a 15. példában leírtak szerint kezelünk, amikor is 780 mg fehér, kristályos anyagot nyerünk, olvadáspont: etil-acetátból való átkristályosítás után 168–170 °C.

Elemanalízis a $C_{13}H_{14}F_3NO_3S$ összegképletű vegyületre (%):

	C	H	N
számított:	48,59	4,39	4,36
mért:	48,55	4,33	4,32

31. példa

8-Metil-szulfonil-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav

20 ml 1 mol/l nátrium-hidroxidban feloldunk 250 mg 8-metil-tio-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsavat és 300 mg 8-metil-szulfonil-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsavat, majd hozzáadunk 10 ml 30%-os vizes hidrogén-peroxidot, majd a kapott keveréket szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük. Az oldathoz ezután 50 ml vizet adunk, és a keverék pH-ját koncentrált sósavval 2-re beállítjuk. A kiváló kristályokat szűrjük, vízzel mossuk, majd szárítjuk, ily módon 220 mg fehér, kristályos anyagot nyerünk. Ezután a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert ledesztilláljuk, amikor is 360 mg halvány sárga, kristályos anyagot nyerünk, olvadáspont: etil-acetátból való átkristályosítás után 124–125 °C.

Elemanalízis a $C_{13}H_{14}FNO_4S$ összegképletű vegyületre (%):

	C	H	N
számított:	46,29	4,18	4,15
mért:	46,31	4,14	4,15

32. példa

8-Benzoil-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav-Na-só

410 mg 8-karboxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsavat feloldunk 10 ml ecetsav és 10 ml 37%-os formalin keverékében, majd az oldatot 120 °C hőmérsékleten keverjük. 1,5 óra elteltével 100 ml jeges vizet adagolunk a keverékhez, etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot vízzel, majd telített sóoldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert ezután ledesztilláljuk, és ily módon 350 mg 6,7-dihidro-1H,3H,5H-5-trifluor-metil-pirido[3,2,1-ij]-[3,1]benzoxazin-9-ecetsav-1-ont nyerünk fehér, kristályos anyag formájában.

350 mg fenti kristályos anyagot ezután argonatmoszférában feloldunk 10 ml vízmentes tetrahydrofuranban, a kapott oldatot –78 °C-ra lehűtjük és keverjük, és cseppenként lassan hozzáadagolunk 1,1 ml 2 M

fenil-lítiumot, majd további 0,5 ml fenil-lítiumot 0,5 óra elteltével, végül a kapott keveréket ezen a hőmérsékleten 1,5 órán át keverjük. Ezután 10%-os vizes citromsavoldatot adunk a reakciókeverékhez, etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot vízzel, majd telített sóoldattal mossuk és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert ezután ledesztilláljuk, a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (metilén-klorid/etanol=10/1), amikor is 300 mg 8-benzoil-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsavat nyerünk sárga, viszkózus olaj formájában. Ehhez az anyaghoz 0,83 ml 1 mol/l nátrium-hidroxidot és 5 ml etanolt adagolunk, majd a keveréket csökkentett nyomáson bepároljuk, ily módon nyerjük a cím szerinti terméket sárga, amorf anyag formájában, olvadáspont: 165–167 °C.

Elemanalízis a $C_{19}H_{15}F_3NO_3Na \cdot 3H_2O$ összegképletű vegyületre (%):

	C	H	N
számított:	51,94	4,82	3,19
mért:	51,81	4,85	2,76

33. példa

8-Nitro-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav

5 ml metilén-kloridban feloldunk 273 mg 13. példa szerint előállított vegyületet, a kapott oldatot 0 °C-on keverjük, majd hozzácepegtetünk 63 µl füstölő salétromsavat, majd a keveréket ezen a hőmérsékleten keverjük. 50 perc elteltével további 63 µl füstölő salétromsavat adagolunk, és a keverést tovább folytatjuk összesen 2 óra ideig. A reakciókeveréket ezután telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítjük, metilén-kloriddal extraháljuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot szilikagélen kromatografáljuk (etil-acetát/hexán=1/2), amikor is 180 mg 8-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav-metil-észtert nyerünk sárga, kristályos anyag formájában.

400 mg fenti anyagot ezután a 15. példában leírtak szerint kezelünk, amikor is 350 mg cím szerinti terméket nyerünk sárga, kristályos anyag formájában, olvadáspont: etil-acetát/hexánból való átkristályosítás után 177–178 °C.

Elemanalízis a $C_{12}H_{11}F_3N_2O_4$ összegképletű vegyületre (%):

	C	H	N
számított:	47,36	3,64	9,21
mért:	47,23	3,57	9,09

34. példa

8-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav

50 ml etanolban feloldunk 1,15 g 8-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav-metil-észtert, majd hozzáadunk 200 mg 10%-os szénhordozós palládiumot, és a katalitikus redukciót atmoszferikus nyomáson és környezeti hőmérsékleten 2,5 órán át végezzük. Ezután a katalizátort leszűrjük, a szűrletet betöményítjük, amikor is 980 mg 8-amino-1,2,3,4-tetrahydro-2-tri-

fluor-metil-kinolin-6-ecetsav-metil-észtert nyerünk zöld, kristályos anyag formájában.

A fenti anyagot ezután a 15. példában leírtak szerint kezeljük, amikor is sárga, kristályos anyag formájában nyerjük a cím szerinti vegyületet, olvadáspont: etil-acetátból való átkristályosítás után 180–181 °C.

Elemanalízis a $C_{12}H_{13}F_3N_2O_2$ összegképletű vegyületre (%):

	C	H	N
számított:	52,56	4,78	10,21
mért:	52,43	4,78	9,81

35. példa

Metil-8-metoxi-amin-1,2,3,4-tetrahidro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav

50 ml metanolban feloldunk 2,66 g 4-amino-3-metoxi-fenil-ecetsav-metil-észtert, és keverés és jégűtés közben hozzáadagolunk 50 ml metanolban oldott 2,07 g 3-trifluor-metil-propionsav-metil-észtert csep-penként 30 perc alatt. Az oldószert ezután rögtön le-desztilláljuk, amikor is metil-3-(2-metoxi-4-metoxi-karbonil-metil-fenil-amino)-3-trifluor-metil-akrilátot nyerünk sárga, olajos anyag formájában.

A fentiek szerinti terméket a 13. példában leírtak szerint kezeljük, amikor is 3,31 g 8-metoxi-amin-1,2,3,4-tetrahidro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav-metil-észtert nyerünk halványsárga, kristályos anyag formájában.

A fentiek szerinti terméket a 13. példában leírtak szerint kezeljük, amikor is 0,31 g 4-klór-8-metoxi-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav-metil-észtert nyerünk halványsárga, kristályos anyag formájában.

A fenti terméket az 1. példában leírtak szerint redukáljuk, amikor is a kívánt 8-metoxi-amin-1,2,3,4-tetrahidro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav-metil-észtert nyerjük szintelen olaj formájában.

36. példa

8-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav

A 36. példa szerinti metil-észtert a 15. példában leírtak szerint kezeljük, amikor is a cím szerinti vegyületet nyerjük fehér, kristályos anyag formájában, olvadáspont: etil-acetát/hexán elegyből való átkristályosítás után 108–109 °C.

Elemanalízis a $C_{13}H_{14}F_3NO_3$ összegképletű vegyületre (%):

	C	H	N
számított:	53,98	4,88	4,84
mért:	53,99	4,84	4,83

37. példa

Metil-8-metil-1,2,3,4-tetrahidro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav

1 g 4-amino-3-metil-fenil-ecetsav-metil-észter kiindulási anyag alkalmazásával a 36. példában leírtak szerint nyerjük a metil-3-(2-metil-4-metoxi-karbonil-metil-fenil-amino)-3-trifluor-metil-akrilátot sárga olaj formájában.

A 13. példában leírtak szerint 980 mg 4-klór-8-metil-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav-metil-észtert nye-

rünk fehér, kristályos anyag formájában. Ezt a terméket az 1. példában leírtak szerint redukáljuk, amikor nyerjük a cím szerinti vegyületet halványsárga olaj formájában.

38. példa

8-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-2-trifluor-metil-kinolin-6-ecetsav

A 38. példa szerinti nyert metil-észtert a 15. példában leírtak szerint kezeljük, így nyerjük a kívánt terméket, amelynek olvadáspontja etil-acetát/hexán elegyből való átkristályosítás után 135–136 °C.

Elemanalízis a $C_{13}H_{14}F_3NO_2$ összegképletű vegyületre (%):

	C	H	N
számított:	57,14	5,16	5,13
mért:	57,18	5,12	5,18

A következőkben a biológiai vizsgálatokat ismertetjük.

1. biológiai példa

A vaszkuláris permeabilitásra kifejtett inhibíciós hatás

Hím ddY-törzshöz tartozó egereknek orálisan az előző példák szerint előállított vegyületeket adagoljuk 5%-os gumiarábikumos szuszpenzió formájában. 45 perc elteltével sóoldattal készült Evans Blue oldatot (0,1 ml/10 g testtömeg) injekciózunk a fark vénájába, majd rögtön sóoldattal készült 15%-os ecetsavat (0,1 ml/10 g testtömeg) injekciózunk a hashártyaüregbe. 30 perc elteltével az egereket leöljük, a hashártyaüregét sóoldattal mossuk (2 ml/10 g testtömeg), a hashártyából ürülő folyadékot összegyűjtjük, és 3000 fordulat/perc mellett 10 percen át centrifugáljuk. A felülülő optikai sűrűségét 630 nm-nél meghatározzuk. A kalibrációs görbe segítségével meghatározzuk az Evans Blue koncentrációját és számítjuk az inhibíciós arányt. A kapott eredményeket az 1. táblázatban foglaljuk össze, ezekből látható, hogy a találmány szerinti vegyületek igen határozott inhibíciós hatást fejtenek ki a vaszkuláris permeabilitásra.

1. táblázat

Példa száma	Dózis (mg/kg, po.)	Inhibíciós arány (%)
4.	100	33,1
7.	100	51,1
8.	100	50,0
9.	100	16,0
11.	100	42,7
12.	100	52,7
15.	100	29,1
16.	100	37,3
23.	100	38,6
24.	100	25,9
27.	100	27,0

1. táblázat (folytatás)

Példa száma	Dózis (mg/kg, po.)	Inhibíciós arány (%)
28.	100	16,7
29.	100	18,4
32.	100	19,7
33.	100	25,4

2. biológiai példa

Gyógyhatás adjuváns arthritisre patkányoknál

Hőkezelt *Mycobacterium butyricum*ot (0,6 mg/patkány) folyékony paraffinban szuszpendálva intradermál-

5 lisan nőstény, SD-törzshöz tartozó patkányok jobb hátsó talpába injekciózunk. A vizsgálandó vegyületeket 0,3%-os CMC-oldatban szuszpendálva orálisan adagoljuk naponta egyszer 7 napon át, a 14. naptól a 20. napig terjedően az adjuváns beinjekciózása után. A nem injekciózott hátsó talpak duzzadását a vízkiszorításos módszerrel határoztuk meg. A következő 2. táblázatban összefoglaljuk a duzzadásra kifejtett inhibíciós hatást a 18., 21. és 27. napon az adjuváns beinjekciózását követően.

10

Mint az a 2. táblázatból látható, a találmány szerinti vegyületek igen határozott inhibíciós hatást fejtenek ki az adjuváns arthritisre SD-patkányok esetén. Látható továbbá az is, hogy a találmány szerinti vegyületek beadagolását követően is fennáll a gyógyhatás.

2. táblázat

Példa száma	Dózis (mg/kg/nap)	Inhibíciós hatás a duzzadásra (%)		
		18. nap	21. nap	27. nap
7.	25	6	19	33
	50	36	52	50
	100	59	64	64
15.	12,5	21	36	50
	25	39	45	52
	50	39	56	58

3. biológiai példa

Az IgM antitesttermelő sejtekre kifejtett hatás *in vitro*

BDF₁ egerek lépsejtjeit izoláljuk a lép finomra történő darabolásával, majd centrifugálásával és RPMI-1640+10% FCS-közegben szuszpendáljuk. 50 µl lépsejtsuszpenziót (2×10⁷ sejt/ml) és birkaeritrocita-suszpenziót (1×10⁷ sejt/ml) 96 lyukú tálcá-

35

lyukaiba mérünk. Ezután a vizsgálandó vegyületeket DMSO-ban feloldjuk és a tápközeggel hígítjuk, majd 100 µl vizsgálandó vegyületet tartalmazó tápközéget adagolunk mindegyik lyukba. Ezután a tálcát 37 °C hőmérsékleten 5 napon át 5% CO₂ jelenlétében inkubáljuk, majd a Jerne-módszerrel meghatározzuk, az IgM antitesttermelő sejtek számát. A kapott eredményeket a következő 3. táblázatban foglaljuk össze.

3. táblázat

Az IgM antitesttermelő sejtekre kifejtett hatás *in vitro*

Példa száma	Koncentráció (M)	n	IgM-PFC/kultúra Átlag±S. s.	Inhibíciós hatás (%)
Referencia	–	6	82±15	–
15.	2×10 ⁻⁶	6	24±3*	71
	5×10 ⁻⁵	6	31±9*	62

* p<0,01 (Dunnett-féle teszt)

A táblázat adataiból látható, hogy a találmány szerinti vegyületek jellegzetesen gátolják az antibirkaeritrocita IgM antitesttermelő sejtek megjelenését *in vitro*.

55

4. biológiai példa

IgM antitesttermelő sejtekre kifejtett hatás *in vivo*

BALB/c-egereknek intraperitoneálisan injekció formájában 5×10⁸/0,1 ml birkaeritrocitát adagolunk. A vizs-

60

gálandó vegyületet orálisan adagoljuk naponta egyszer 4 napon át az eritrocitainjekciót követően. Az utolsó adag beadagolását követő napon izoláljuk a lépsejtet egy finomra darabolt lépéből, amelyet centrifugálunk és RPMI-1640+10% FCS tápközegben szuszpendálunk. Az IgM antitesttermelő sejtek számát a Jerne-módszerrel határozzuk meg. A kapott eredményeket a 4. táblázatban foglaljuk össze.

4. táblázat
IgM antitesttermelő sejtekre kifejtett hatás in vivo

Példa száma	Koncentráció (M)	n	IgM-PFC/kultúra Átlag±S. s.	Inhibíciós hatás (%)
Referencia	–	7	995±55	–
15.	12,5	7	651±49*	35

A táblázat adataiból látható, hogy a találmány szerinti vegyületek jelentős mértékben gátolják az antibirka-eritrocita IgM antitesttermelő sejtek megjelenését in vivo.

Ipari hasznosítás

Mint már a fentiekben említettük, a találmány szerinti (1) általános képletű vegyületek moduláló hatásúak az immunválaszra és egyidejűleg prompt gyógyhatást fejtenek ki gyulladáshoz vezető modelleknél. Ennek ellenére egyáltalán nem rendelkeznek ciklooxigenáz-inhibíciós hatással. Ennek megfelelően a találmány szerinti vegyületek előnyösen alkalmazhatók nemcsak rheumatikus arthritis kezelésére, hanem különböző autoimmun betegségek kezelésére is.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (1) általános képletű tetrahydrokinolinil-ecetsav-származékok, ezek optikai izomerjei, valamint sói – a képletben

R és R¹ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport,

R² jelentése trifluor-metil-csoport, vagy adott esetben halogénatommal vagy metoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport,

X jelentése hidrogén- vagy halogénatom, 1–3 szénatomos alkil-, 1–3 szénatomos alkoxi-, ciano-, fenil-, karbamoil-, karboxil-, acetyl-, benzoil-, nitro-, amino-, 1–3 szénatomos alkil-tio-, 1–3 szénatomos alkil-szulfonil- vagy 1–3 szénatomos alkil-szulfonil-csoport.

2. Eljárás (1a) általános képletű tetrahydrokinolinil-ecetsav-származékok, valamint optikai izomerjeik és sóik előállítására – a képletben

R jelentése hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport,

R² jelentése trifluor-metil-csoport, vagy adott esetben halogénatommal vagy metoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport,

X jelentése hidrogén- vagy halogénatom, 1–3 szénatomos alkil-, 1–3 szénatomos alkoxi-, ciano-, fenil-, karbamoil-, karboxil-, acetyl-, benzoil-, nitro-, amino-, 1–3 szénatomos alkil-tio-, 1–3 szénatomos alkil-szulfonil-, 1–3 szénatomos alkil-szulfonil-csoport –,

azzal jellemezve, hogy egy (2) általános képletű vegyületet – a képletben R, R² és X jelentése a fenti és X¹

jelentése hidrogén-, klór- vagy brómatom – hidrogén-atomunk.

15 3. Eljárás (1c) általános képletű tetrahydrokinolinil-ecetsav-származékok, valamint optikai izomerjeik és sóik előállítására – a képletben

R és R¹ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport,

20 R² jelentése trifluor-metil-csoport, vagy adott esetben halogénatommal vagy metoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport, és

X² jelentése halogénatom –,

25 azzal jellemezve, hogy egy (1b) általános képletű tetrahydrokinolinil-ecetsav-származékot – a képletben R, R¹ és R² jelentése a fenti – egy halogénatommal reagáltatunk.

4. Eljárás (1e) általános képletű tetrahydrokinolinil-ecetsav-származékok, valamint optikai izomerjeik és sóik előállítására – a képletben

30 R jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport,

R² jelentése trifluor-metil-csoport, vagy adott esetben halogénatommal vagy metoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport,

35 R³ jelentése 1–3 szénatomos alkilcsoport, és

X jelentése hidrogén- vagy halogénatom, 1–3 szénatomos alkil-, 1–3 szénatomos alkoxi-, ciano-, fenil-, karbamoil-, karboxil-, acetyl-, benzoil-, nitro-, amino-, 1–3 szénatomos alkil-tio-, 1–3 szénatomos alkil-szulfonil-, 1–3 szénatomos alkil-szulfonil-csoport –,

40 azzal jellemezve, hogy egy (1d) általános képletű tetrahydrokinolinil-ecetsav-származékot – a képletben R, R² és X jelentése a fenti – egy alkilcsoporttal reagáltatunk.

5. Eljárás (1g) általános képletű tetrahydrokinolinil-ecetsav-származékok, valamint optikai izomerjeik és sóik előállítására – a képletben

50 R¹ jelentése hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport,

R² jelentése trifluor-metil-csoport, vagy adott esetben 1–3-szorosan halogénatommal vagy metoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport,

55 X jelentése hidrogén- vagy halogénatom, 1–3 szénatomos alkil-, 1–3 szénatomos alkoxi-, ciano-, fenil-, karbamoil-, karboxil-, acetyl-, benzoil-, nitro-, amino-, 1–3 szénatomos alkil-tio-, 1–3 szénatomos alkil-szulfonil-, 1–3 szénatomos alkil-szulfonil-csoport –,

60

azzal jellemezve, hogy (1f) általános képletű tetrahydrokinolinil-ecetsav-származékot – a képletben R¹, R² és X jelentése a fenti és R⁴ jelentése 1–3 szénatomos alkilcsoport – hidrolizálunk.

6. Eljárás (1i) általános képletű tetrahydrokinolinil-ecetsav-származékok, valamint optikai izomerjeik és sóik előállítására – a képletben

R és R¹ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport,

R² jelentése trifluor-metil-csoport, vagy adott esetben 1–3-szorosan halogénatommal vagy metoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport –,

azzal jellemezve, hogy egy (1h) általános képletű tetrahydrokinolinil-ecetsav-származékot – a képletben R, R¹ és R² jelentése a fenti – egy cianizálószerrel reagáltatunk.

7. Eljárás (1j) általános képletű tetrahydrokinolinil-ecetsav-származékok, valamint optikai izomerjeik és sóik előállítására – a képletben

R és R¹ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport,

R² jelentése trifluor-metil-csoport, vagy adott esetben 1–3-szorosan halogénatommal vagy metoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport, és

R⁵ jelentése karbamoil- vagy karboxilcsoport –, *azzal jellemezve*, hogy egy (1i) általános képletű tetrahydrokinolinil-ecetsav-származékot – a képletben R, R¹ és R² jelentése a fenti – hidrolizálunk.

8. Eljárás (1l) általános képletű tetrahydrokinolinil-ecetsav-származékok, valamint optikai izomerjeik és sóik előállítására – a képletben

R és R¹ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport,

R² jelentése trifluor-metil-csoport, vagy adott esetben 1–3-szorosan halogénatommal vagy metoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport, és

R⁶ jelentése fenilcsoport –,

azzal jellemezve, hogy egy (1h) általános képletű tetrahydrokinolinil-ecetsav-származékot – a képletben R, R¹ és R² jelentése a fenti – egy (1k) általános képletű bórsavszármazékkal – a képletben R⁶ jelentése a fenti – reagáltatunk fémkatalizátor jelenlétében.

9. Eljárás (1m) általános képletű tetrahydrokinolinil-ecetsav-származékok, valamint optikai izomerjeik és sóik előállítására – a képletben

R és R¹ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport,

R² jelentése trifluor-metil-csoport, vagy adott esetben 1–3-szorosan halogénatommal vagy metoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport –,

azzal jellemezve, hogy egy (1h) általános képletű tetrahydrokinolinil-ecetsav-származékot – a képletben R, R¹ és R² jelentése a fenti – trimetil-szilil-acetilénnel reagáltatunk.

10. Eljárás (1n) általános képletű tetrahydrokinolinil-ecetsav-származékok, valamint optikai izomerjeik és sóik előállítására – a képletben

R és R¹ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport,

R² jelentése trifluor-metil-csoport, vagy adott esetben 1–3-szorosan halogénatommal vagy metoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport –,

azzal jellemezve, hogy egy (1m) általános képletű tetrahydrokinolinil-ecetsav-származékot – a képletben R, R¹ és R² jelentése a fenti – hidratálunk.

11. Eljárás (1p) általános képletű tetrahydrokinolinil-ecetsav-származékok, valamint optikai izomerjeik és sóik előállítására – a képletben

R és R¹ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport, és

R² jelentése trifluor-metil-csoport, vagy adott esetben 1–3-szorosan halogénatommal vagy metoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport –,

azzal jellemezve, hogy egy (1o) általános képletű tetrahydrokinolinil-ecetsav-származékot – a képletben R, R¹ és R² jelentése a fenti – redukálunk.

12. Eljárás (1r) általános képletű tetrahydrokinolinil-ecetsav-származékok, valamint optikai izomerjeik és sóik előállítására – a képletben

R és R¹ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport, és

R² jelentése trifluor-metil-csoport, vagy adott esetben halogénatommal vagy metoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport, és

R⁷ jelentése 1–3 szénatomos alkanoilcsoport,

azzal jellemezve, hogy egy (1p) általános képletű tetrahydrokinolinil-ecetsav-származékot – a képletben R, R¹ és R² jelentése a fenti – egy (1q) általános képletű vegyülettel – a képletben R⁷ jelentése a fenti és Y jelentése halogénatom – reagáltatunk.

13. Eljárás (1s) általános képletű tetrahydrokinolinil-ecetsav-származékok, valamint optikai izomerjeik és sóik előállítására – a képletben

R és R¹ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport,

R² jelentése trifluor-metil-csoport, vagy adott esetben 1–3-szorosan halogénatommal vagy metoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport –,

azzal jellemezve, hogy egy (1b) általános képletű tetrahydrokinolinil-ecetsav-származékot – a képletben R, R¹ és R² jelentése a fenti – tiocianizálunk.

14. Eljárás (1u) általános képletű tetrahydrokinolinil-ecetsav-származékok, valamint optikai izomerjeik és sóik előállítására – a képletben

R és R¹ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport,

R² jelentése trifluor-metil-csoport, vagy adott esetben 1–3-szorosan halogénatommal vagy metoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport, és R⁸ jelentése 1–3 szénatomos alkilcsoport –,

azzal jellemezve, hogy egy (1s) általános képletű tetrahydrokinolinil-ecetsav-származékot – a képletben R, R¹ és R² jelentése a fenti – redukálunk, majd ezt követően egy (1t) általános képletű alkil-halogeniddel – a képletben R⁸ jelentése a fenti és Y jelentése halogénatom – reagáltatjuk.

15. Eljárás (1v) általános képletű tetrahydrokinolinil-ecetsav-származékok, valamint optikai izomerjeik és sóik előállítására – a képletben

R és R¹ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport,

R² jelentése trifluor-metil-csoport, vagy adott esetben 1–3-szorosan halogénatommal vagy metoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport,

R⁸ jelentése 1–3 szénatomos alkilcsoport, és n értéke 1 vagy 2,

azzal jellemezve, hogy egy (1u) általános képletű tetrahydrokinolinil-ecetsav-származékot – a képletben R, R¹, R² és R⁸ jelentése a fenti – oxidálunk.

16. Eljárás (1x) általános képletű tetrahydrokinolinil-ecetsav-származékok, valamint optikai izomerjeik és sóik előállítására – a képletben

R és R¹ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport,

R² jelentése trifluor-metil-csoport, vagy adott esetben 1–3-szorosan halogénatommal vagy metoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport, és

R⁸ jelentése 1–3 szénatomos alkilcsoport,

azzal jellemezve, hogy egy (1w) általános képletű tetrahydrokinolinil-ecetsav-származékot – a képletben R, R¹, R² és R⁸ jelentése a fenti – oxidálunk.

17. Eljárás (1z) általános képletű tetrahydrokinolinil-ecetsav-származékok, valamint optikai izomerjeik és sóik előállítására – a képletben

R jelentése hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport, és

R² jelentése trifluor-metil-csoport, vagy adott esetben 1–3-szorosan halogénatommal vagy metoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport –,

azzal jellemezve, hogy egy (1y) általános képletű ciklusos amino-fenil-ecetsav-származékot – a képletben R és R² jelentése a fenti – formaldehiddel reagáltunk.

18. Eljárás (1z–a) általános képletű tetrahydrokinolinil-ecetsav-származékok, valamint optikai izomerjeik és sóik előállítására – a képletben

R jelentése hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport, és

R² jelentése trifluor-metil-csoport, vagy adott esetben 1–3-szorosan halogénatommal vagy metoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport –,

azzal jellemezve, hogy egy (1z) általános képletű tetrahydrokinolinil-ecetsav-származékot – a képletben R és R² jelentése a fenti – fenil-lítiummal reagáltunk.

19. Rheumaellenes és autoimmun betegségek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként legalább egy (1) általános képletű tetrahydrokinolinil-ecetsav-származékot, vagy annak optikai izomerjeit vagy valamely sóját tartalmazza – a képletben

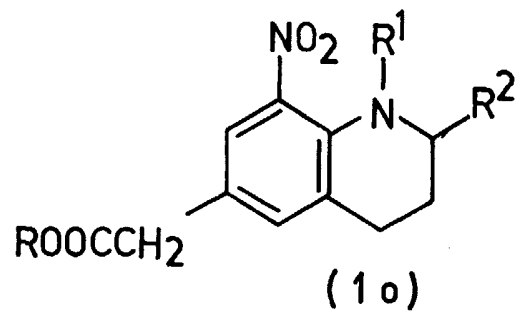
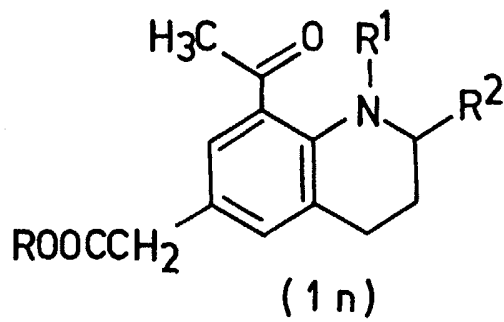
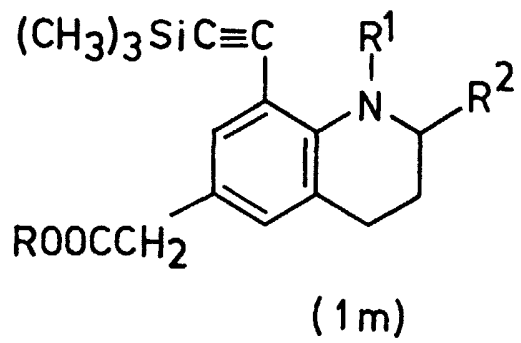
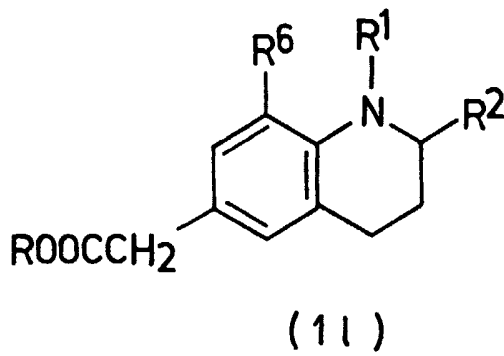
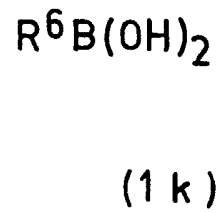
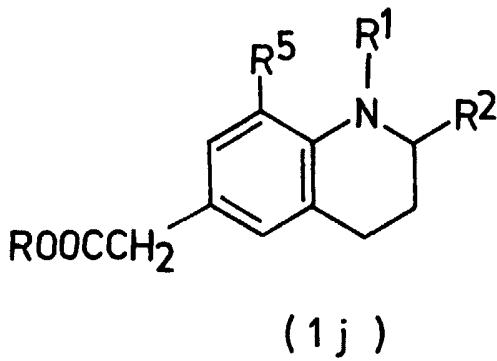
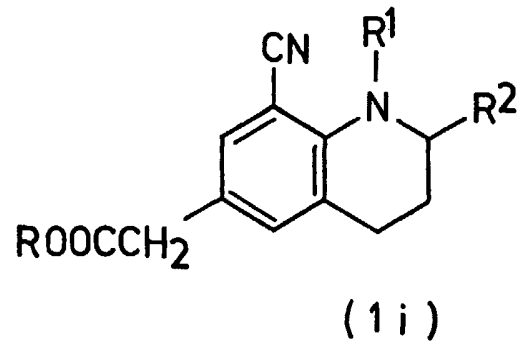
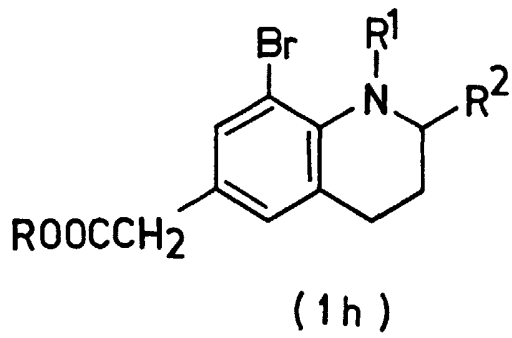
15 R és R¹ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–3 szénatomos alkilcsoport,

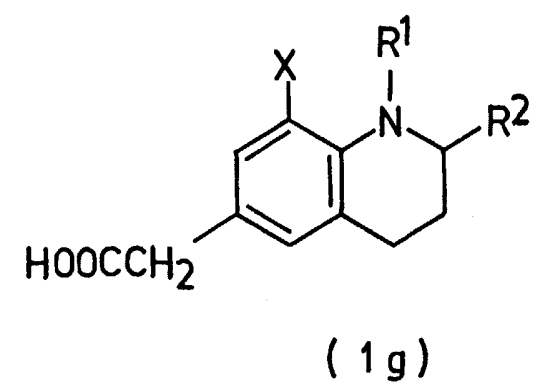
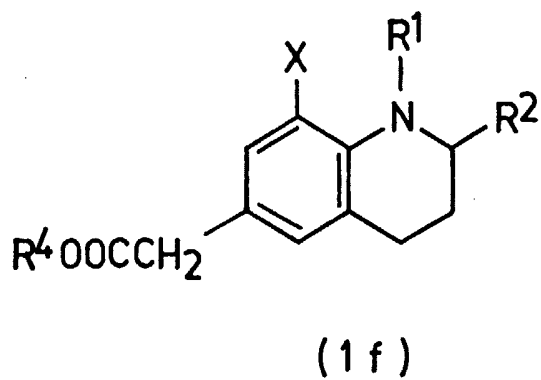
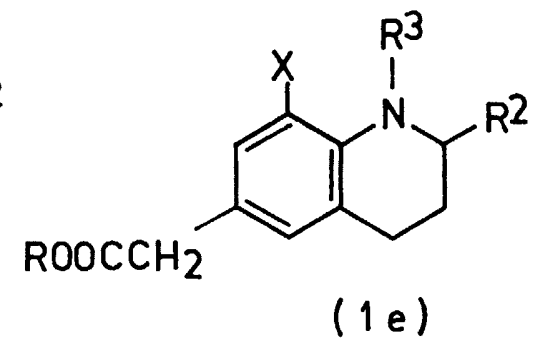
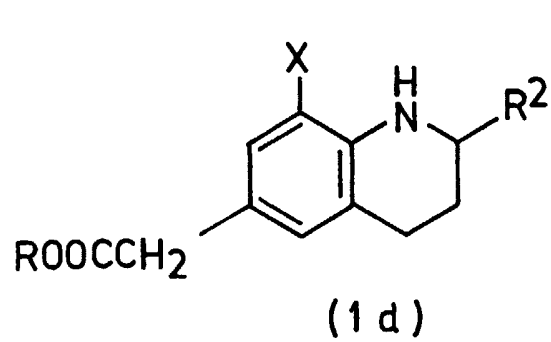
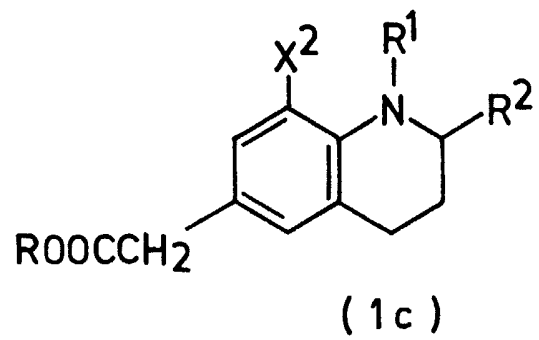
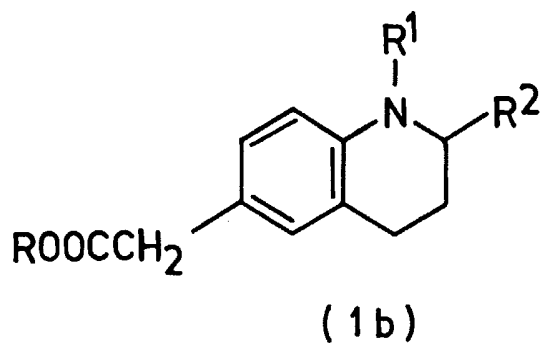
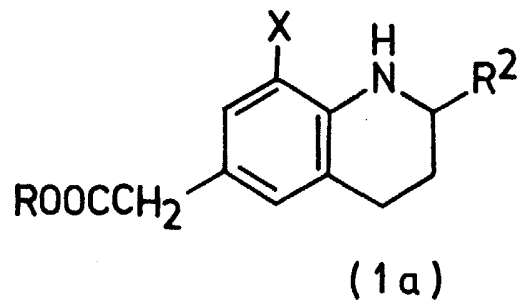
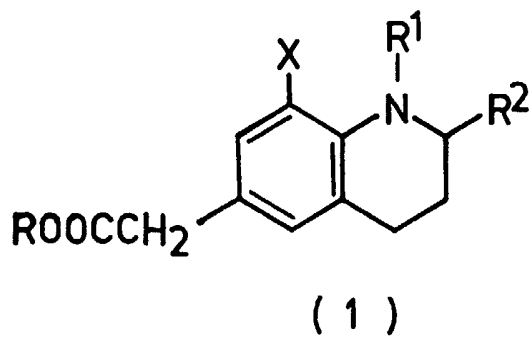
20 R² jelentése trifluor-metil-csoport, vagy adott esetben halogénatommal vagy metoxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport,

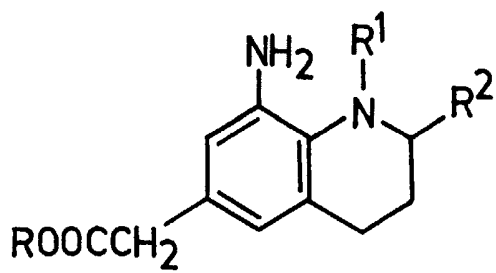
X jelentése hidrogén- vagy halogénatom, 1–3 szénatomos alkil-, 1–3 szénatomos alkoxi-, ciano-, fenil-, karbamoil-, karboxil-, acetyl-, benzoil-, nitro-, amino-, 1–3 szénatomos alkil-tio-, 1–3 szénatomos alkil-szulfonil-, 1–3 szénatomos alkil-szulfonil-csoport.

20. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként valamely, 2–16.

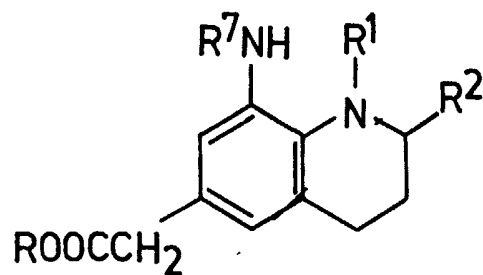
30 igénypont szerinti eljárással előállított tetrahydrokinolinil-ecetsav-származékot gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyaggal és/vagy adalék anyaggal elkeverünk, és adagolásra alkalmas gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.



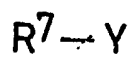




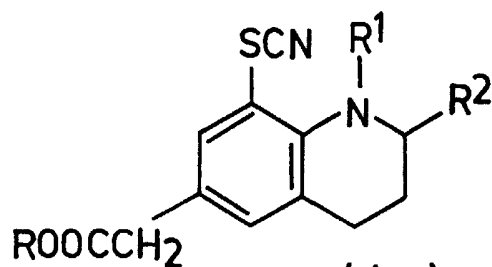
(1 p)



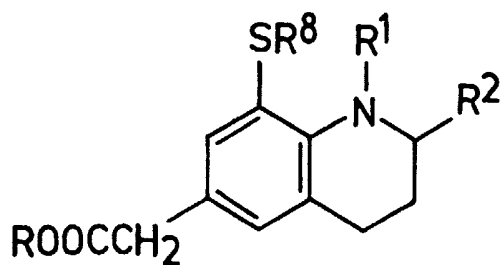
(1 r)



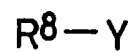
(1 q)



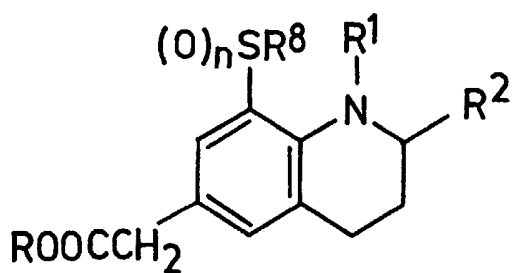
(1 s)



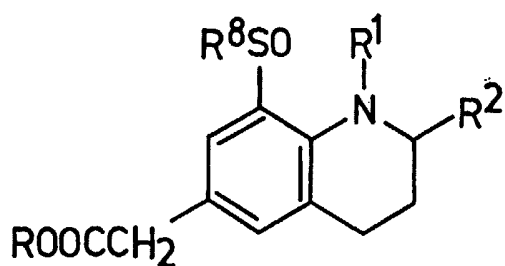
(1 u)



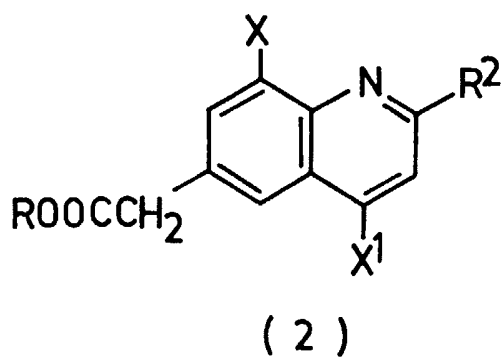
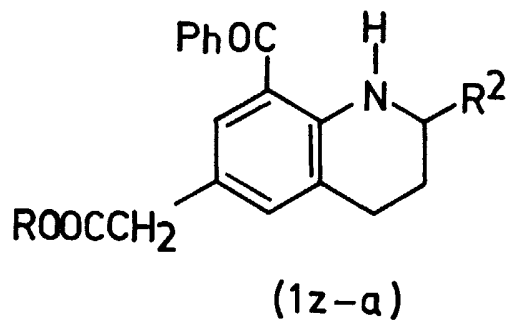
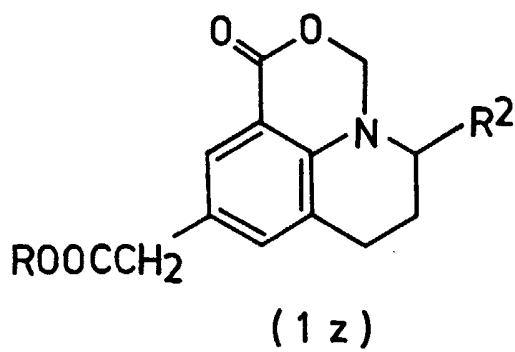
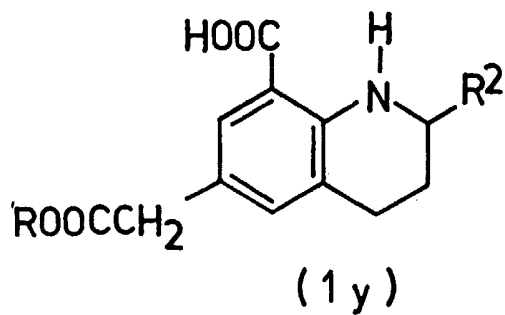
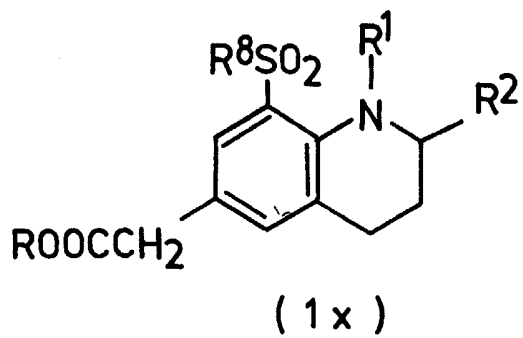
(1 t)



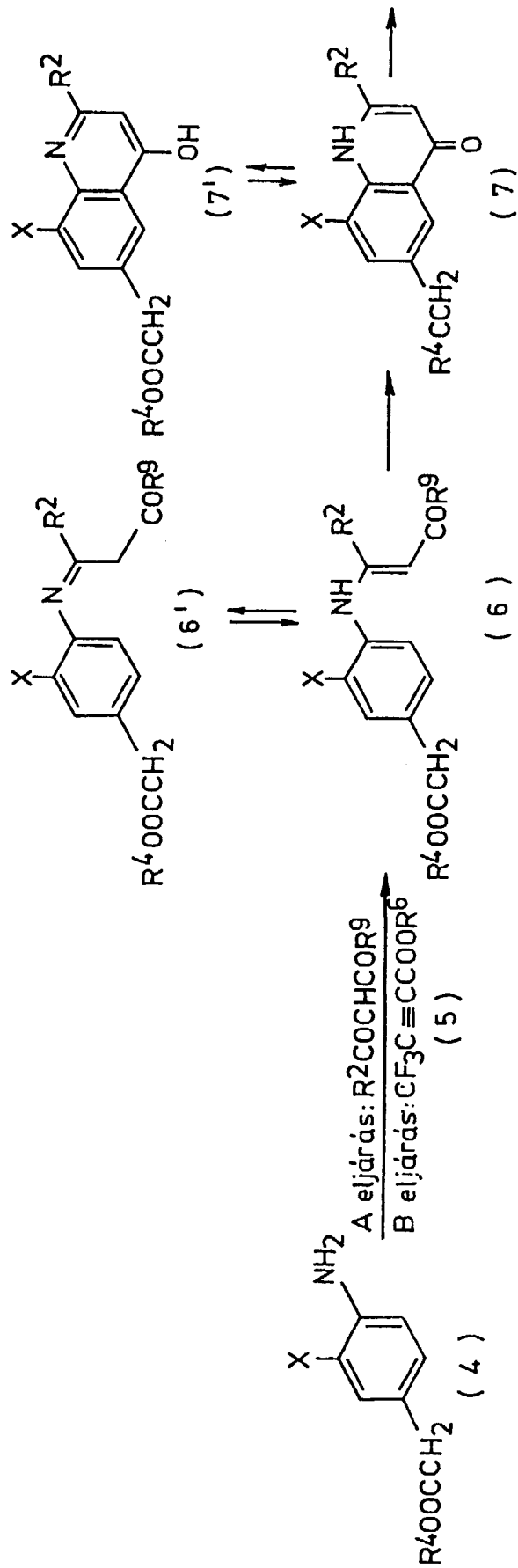
(1 v)



(1 w)



A-B) reakcióvázlat



A-B) reakcióvázlat folytatása

