



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

252849

(11) (B2)

(22) Přihlášeno 16 07 85
(21) PV 2828-86
(32) (31) (33) Právo přednosti od 18 07 84
(631971) Spojené státy americké

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 401/02
A 61 K 31/47

(40) Zveřejněno 12 03 87

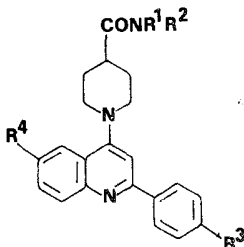
(45) Vydáno 15 07 88

(72) Autor vynálezu FIELD GEORGE FRANCIS, WEST CALDWELL, NEW JERSEY, ZALLY WILLIAM JOSEPH, CRESSKILL, NEW JERSEY (Sp.st.a.)
(73) Majitel patentu F. HOFFMANN-LA ROCHE and CO., AKTIENGESELLSCHAFT, BASEL EJ (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby 4-amino-2-fenylchinolinů

I

Předložený vynález se týká způsobu výroby nových 4-amino-2-fenylchinolinů obecného vzorce I



(I)

v němž

R¹ a R²

znamenají jednotlivě atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku,

R³ a R⁴

znamenají jednotlivě atom vodíku, atom halogenu nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku s tím, že R³ a R⁴ neznámají oba atom vodíku,

které mají cenné farmakologické vlastnosti.

Výraz "alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku", tak jak je v popisu tohoto vynálezu používán, označuje jak přímé, tak i rozvětvené řetězce skupin s 1 až 8 atomy uhlíku, výhodně s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je například skupina metylová, skupina etylová, skupina propylová, skupina isopropylová, skupina terc.butylová apod.

Výraz "alkoxy skupina s 1 až 8 atomy uhlíku", tak jak je v popisu tohoto vynálezu používán, označuje alkyléterové skupiny, ve kterých je alkylovou skupinou alkylová skupina, tak jak

je definována shora. Výraz "halogen", tak jak je v popisu tohoto vynálezu používán, označuje atomy halogenu fluor, chlor, brom a jod.

V souvislosti s předloženým vynálezem je pak zvláště výhodnou alkylovou skupinou skupina metylová a skupina etylová.

R^3 znamená výhodně atom chloru, atom bromu, metylovou skupinu nebo etylovou skupinu.

Zvláště výhodnými sloučeninami vzorce I jsou následující sloučeniny:

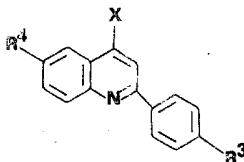
1-[2-(4-chlorfenyl)-4-chinolinylnyl]-N-etyl-4-piperidinkarboxamid,

1-[2-(4-chlorfenyl)-6-fluor-4-chinolinylnyl]-4-piperidinkarboxamid,

1-[2-(4-chlorfenyl)-4-chinolinylnyl]-N-metyl-4-piperidinkarboxamid a

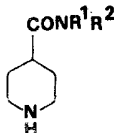
1-[2-(4-chlorfenyl)-4-chinolinylnyl]-4-piperidinkarboxamid.

Podle vynálezu lze 4-amino-2-fenylchinoliny obecného vzorce I připravovat tím, že se nechá reagovat 4-halogen-2-fenylchinolin obecného vzorce III



(II)

v němž
 R^3 a R^4 mají shora uvedený význam a
 X znamená atom halogenu,
 s isonipekotamidem obecného vzorce III



(III)

v němž
 R^1 a R^2 mají shora uvedený význam.

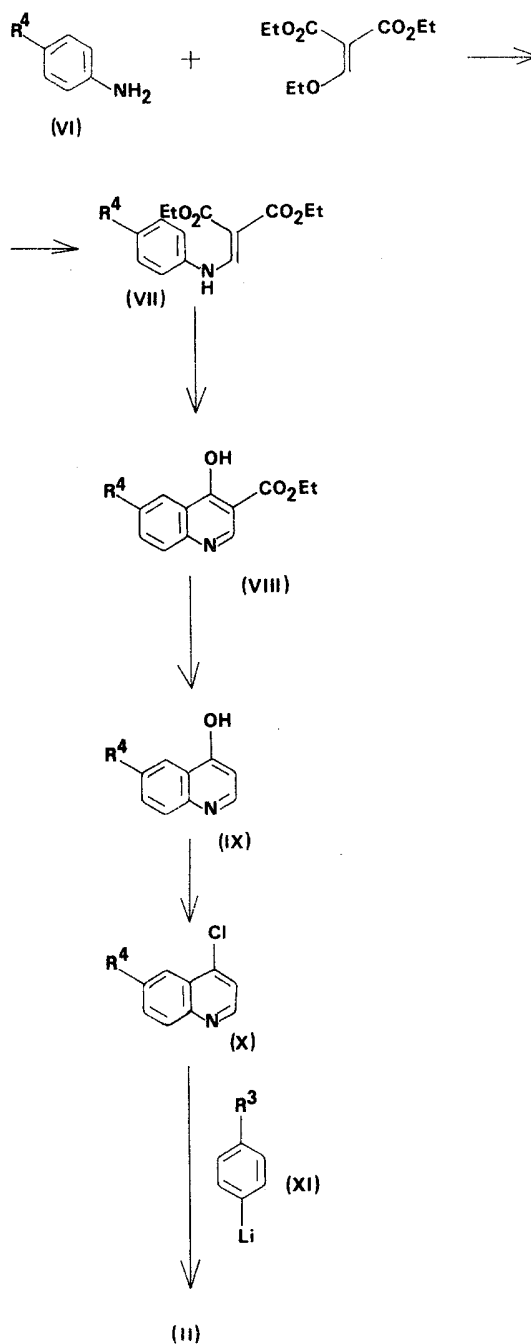
Reakce 4-halogen-2-fenylchinolinu obecného vzorce II s isonipekotamidem obecného vzorce III, který je buď známou sloučeninou nebo se může přímo připravit za použití známých postupů v soulase s postupem podle vynálezu, se může provádět známým způsobem, buď v přítomnosti nebo v nepřítomnosti rozpouštědla. Pokud se pracuje v přítomnosti rozpouštědla, pak vhodným rozpouštědlem mohou být nižší alkanoly, fenoly nebo další rozpouštědla, která jsou známá pro použití v případě nukleofilních výměnných reakcí, jako je dimethylformamid, dimetylsulfoxid a hexametyltriamid fosforečné kyseliny. Reakce se může provádět při teplotě v rozmezí asi 70 a 200 °C, výhodně při replotách kolem asi 150 °C.

Zvláště výhodnými rozpouštědly pro tuto reakci jsou fenol a etanol. V případě, že se reakce provádí bez přítomnosti rozpouštědla, uvádí se chinolin obecného vzorce II

v reakci s případným nadbytkem isonipekotamidu. Tato reakce se provádí při teplotě mezi asi 100 a 180 °C.

4-halogen-2-fenylchinoliny obecného vzorce II, z nichž mnohé jsou novými sloučeninami, se mohou připravovat řadou metod.

Tak například se může sloučenina obecného vzorce II, v němž X znamená atom chloru, připravovat postupem znázorněným v dále uvedeném reakčním schématu 1, přičemž R³ a R⁴ mají shora uvedené významy a Et značí etyl:



Kondenzace substituovaného anilinu obecného vzorce IV, který je buď známou sloučeninou nebo se může snadno připravit známými postupy, s ethyletoxymetylenmalonátem se provádí známým způsobem zahříváním směsi obou složek, buď za přítomnosti nebo bez přítomnosti rozpouštědla, jako difenyléteru nebo toluenu, při teplotě kolem 120 °C. Výsledná sloučenina obecného vzorce VII se potom cyklizuje běžným způsobem, například zahříváním na teplotu asi 200 až 250 °C, za přítomnosti inertního organického rozpouštědla, jako difenyléteru.

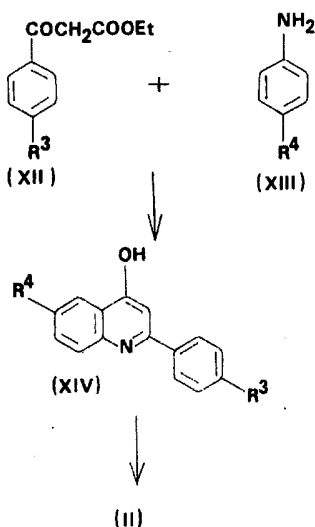
Výsledný chinolin obecného vzorce VIII se poté dekarboxyluje běžným způsobem, nejdříve hydrolyzou esteru působením báze, jako vodného hydroxidu sodného, při teplotě například 100 °C, a potom zahříváním resultující kyseliny na teplotu kolem 250 °C, buď v inertním organickém rozpouštědle, jako difenyléteru, nebo bez rozpouštědla.

Na získaný 4-hydroxychinolin obecného vzorce IX se potom působí známým způsobem chloračním činidlem, jako oxychloridem fosforečným, za vzniku 4-chlorchinolinu obecného vzorce X.

Konečně se 4-chlorchinolin obecného vzorce X nechá reagovat známým způsobem s derivátem fenyllithia obecného vzorce XI za vzniku žádaného 4-chlor-2-fenylchinolinu obecného vzorce II. Tato reakce se může provádět například v inertním rozpouštědle, jako v dietyléteru nebo v tetrahydrofuranu, při teplotě v rozmezí od asi -80 do 20 °C a pod atmosférou inertního plynu.

Další způsob přípravy žádaných sloučenin obecného vzorce II, které se používají jako výchozí látky, ilustruje níže uvedené reakční schéma 2. Symboly Et, R³ a R⁴, kterých se používá v uvedeném schématu, mají shora uvedené významy:

Reakční schéma 2



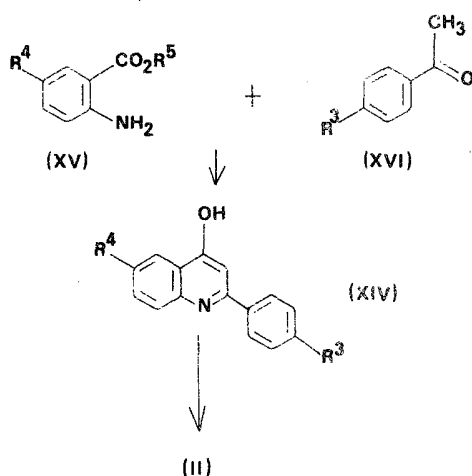
Jak ethylester benzoyloctové kyseliny obecného vzorce XII, tak i substituovaný anilin obecného vzorce XIII jsou známými sloučeninami nebo se mohou snadno připravit za použití známých metod.

Reakce sloučenin obecného vzorce XII se sloučeninami obecného vzorce XIII se provádí známým způsobem spočívajícím nejdříve v kondenzaci obou sloučenin v přítomnosti inertního organického rozpouštědla, jako toluenu, a mírné kyseliny, jako p-toluensulfonové kyseliny, za zahřívání k varu pod zpětným chladičem. Produkt této kondenzace se zahustí ve vakuu a poté se cyklizuje zahříváním na teploty mezi asi 200 a 260 °C v inertním organickém rozpouštědle, jako v difenyléteru, za vzniku 4-hydroxy-2-fenylchinolinu obecného vzorce XIV.

Reakce chinolinu obecného vzorce XIV s halogenačním činidlem, jako s oxychloridem fosforečným nebo bromidem fosforitým, za teploty varu pod zpětným chladičem, výhodně v inertním i organickém rozpouštědle, jako v difenyléteru, skýtá žádanou výchozí sloučeninu obecného vzorce II.

Jako další metody přípravy výchozích sloučenin obecného vzorce II je znázorněna v níže uvedeném reakčním schématu 3. Symboly R^3 a R^4 uváděné ve schématu mají výše uvedený význam a symbol R^5 znamená nižší alkylovou skupinu.

Reakční schéma 3

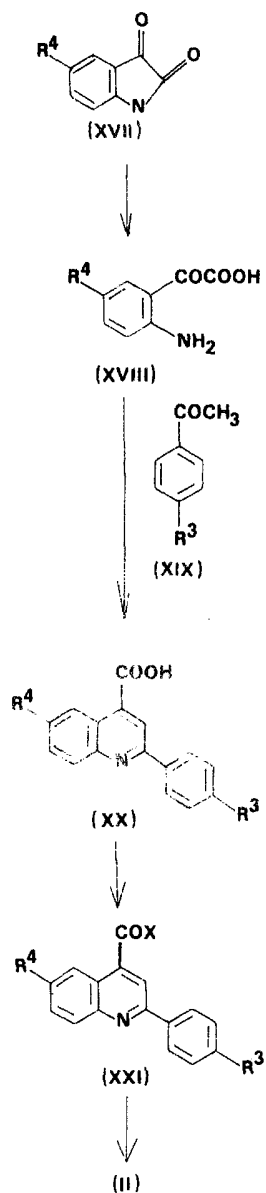


Jak ester anthranilové kyseliny obecného vzorce XV, tak i substituovaný acetofenon obecného vzorce XVI jsou známými sloučeninami nebo se mohou snadno připravit za použití známých metod.

Tento syntetický postup vyžaduje nejdříve kondenzaci sloučenin obecných vzorců XV a XVI v přítomnosti Lewisovy kyseliny, jako chloridu hlinitého, ve vysoko vroucím rozpouštědle, jako v difenyléteru, při teplotě varu pod zpětným chladičem, přičemž se získá sloučenina obecného vzorce XIV. Další reakce, kterou se získá požadovaná sloučenina obecného vzorce II, spočívající v působení na sloučeninu vzorce XIV, se provádí způsobem, který byl již popsán v souvislosti s postupem podle reakčního schématu 2.

Poslední metoda pro přípravu sloučenin obecného vzorce II je ilustrována v níže uvedeném reakčním schématu 4, kde obecné symboly R^3 , R^4 a X mají shora uvedené významy:

Reakční schéma 4



Jak substituovaný isatin obecného vzorce XVII tak i substituovaný acetofenon obecného vzorce XIX jsou buď známými sloučeninami nebo se mohou snadno připravovat za použití známých postupů.

Přeměna isatinu obecného vzorce XVII na sloučeninu obecného vzorce XVIII se provádí běžným způsobem a vyžaduje působení báze, jako například hydroxidu sodného v etanolu, na substituovaný isatin.

Kondenzace sloučeniny obecného vzorce XVIII s acetofenonem obecného vzorce XIX je rovněž běžnou reakcí, která se může provádět zahříváním obou reakčních složek k varu pod zpětným chladičem v rozpouštědle, jako v etanolu, v přítomnosti báze, jako hydroxidu sodného.

Přeměna kyseliny obecného vzorce XX na halogenid kyseliny obecného vzorce XXI se provádí běžným způsobem reakcí kyseliny s halogenačním činidlem, jako s thionylchloridem nebo s bromidem fosforitým, za zahřívání k varu pod zpětným chladičem, v inertním organickém rozpouštědle, jako v toluenu.

Konečně, halogenid kyseliny obecného vzorce XXI se převede na žádaný 4-halogen-2-fenylchinolin obecného vzorce II dekarboxylací za použití standardního činidla, například rhodiového katalyzátoru, při zvýšené teplotě.

Bylo zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce I mají anxiolytický účinek, a mohou se tudíž používat odpovídajícím způsobem jako léčiva. Za použití dále popsaných postupů byly sloučeniny obecného vzorce I testovány na antipentetrazolový účinek a na účinnost na vázání ³H-diazepamu. Akutní toxicita po 24 hodinách (LD₅₀ vyjádřená v mg/kg) pro každou z těchto sloučenin byla rovněž stanovena standardním způsobem. Výsledky těchto testů jsou shrnuty v následující tabulce 1.

Antipentetrazolový test (po intravenózním podání pentetrazolu)

Pro tento test se použije samců myši CF-1 o stáří 45 až 54 dnů umístěných ve stejném objektu po dobu 1 týdne a redostávajících potravu po dobu 24 hodin. Testovaná sloučenina dispergovaná v 5% arabské gumě se podává perorálně na počátku pokusu třem myším v dávce představující 1/10 letální dávky (LD₅₀), která byla stanovena předchozím pokusem. O jednu hodinu později se intravenózně podá pentetrazol (70 mg/kg; dávka nutná na vyvolání křeče činí 100 mg/kg) a zvířata se pozorují po dobu 30 sekund na ochranný účinek proti křečím. Jestliže je sloučenina účinná při perorálním podání, použije se na jednu dávku vždy 8 zvířat. Dávka (v mg/kg), při které je 50 % zvířat chráněno proti křečím, je vyjádřena jako dávka ED₅₀.

Výpočet:

Hodnoty ED₅₀ a 95% meze spolehlivosti se vypočítají za použití počítače podle programu založeného na metodě, kterou popsal D. J. Finney ("Probit Analysis", Cambridge University Press, Cambridge, Velká Británie, 1971).

Za použití této metody je účinnost standardních léčiv následující:

Léčivo	ED ₅₀ (95% meze spolehlivosti) mg/kg
Chlordiazepoxid	3,9 (2,3 - 5,9)
Diazepam	1,0 (0,69 - 1,6)
Natriumfenobarbital	19 (9,7 - 29)

Test na vazbu ³H-diazepamu

Připraví se fragmenty mozkové kůry krysy a použijí se pro stanovení vazby ³H-diazepamu postupem, který popsali Mohler a Okada (Life Sciences, 20, 2101, 1977) s tím rozdílem, že se místo Krebsova pufru použije tris-pufru. Zkoumané sloučeniny se testují vždy třikrát. Radioaktivita se měří metodou kapalinové scintilace. Výsledky se vyjadřují jako IC₅₀, což je koncentrace sloučeniny (v nanomol/litr) nutná k inhibici vazby ³H-diazepamu na 50 %.

Za použití této metody je účinnost standardních léčiv následující:

Léčivo	IC ₅₀
Diazepam	5,0 nm/litr
Flunitrazepam	1,8 nm/litr
Flurazepam	15,6 nm/litr

T a b u l k a 1

Sloučenina vzorce I	Antipentetra- zolový test ED ₅₀ (mg/kg)	Test na vazbu ³ H-diazepamu IC ₅₀ (nm/l)	Akutní toxicita LD ₅₀ (mg/kg)
1-[2-(4-chlorfenyl)-4-chinolinyl]-N-etyl-4-piperidinkarboxamid	26	9,0	> 1 000
1-[2-(4-chlorfenyl)-4-chinolinyl]-N,N-dietyl-4-piperidinkarboxamid	-	500	-
1-[2-(4-chlorfenyl)-6-fluor-4-chinolinyl]-4-piperidinkarboxamid	15	36,0	> 1 000
1-[2-(4-chlorfenyl)-4-chinolinyl]-N-metyl-4-piperidin-karboxamid	9	19,5	> 1 000
1-[2-(4-chlorfenyl)-4-chinolinyl]-4-piperidinkarboxamid	24	29,0	> 1 000
1-[2-(4-fluorfenyl)-4-chinolinyl]-4-piperidinkarboxamid	> 100	1,1	> 1 000
1-[6-fluor-2-fenyl-4-chinolinyl]-4-piperidinkarboxamid	120	3,6	> 1 000
N-etyl-1-[6-fluor-2-fenyl-4-chinolinyl]-4-piperidinkarboxamid	58	2,8	> 1 000
1-[6-fluor-2-fenyl-4-chinolinyl]-N-propyl-4-piperidinkarboxamid	100	13,0	> 1 000
1-[6-fluor-2-(4-fluorfenyl)-4-chinolinyl]-4-piperidinkarboxamid	5	1,0	> 1 000
1-[6-fluor-2-(4-fluorfenyl)-4-chinolinyl]-N-metyl-4-piperidinkarboxamid	13	1,8	> 1 000
N-etyl-1-[6-fluor-2-(4-fluorfenyl)-4-chinolinyl]-4-piperidinkarboxamid	22	3,0	> 1 000
1-[2-(4-metylfenyl)-4-chinolinyl]-4-piperidinkarboxamid	37	1,7	> 1 000
1-[2-(4-bromfenyl)-4-chinolinyl]-4-piperidinkarboxamid	41	35,0	> 1 000
1-[6-fluor-2-(4-metylfenyl)-4-chinolinyl]-4-piperidinkarboxamid	88	5,4	> 1 000
1-[6-chlor-2-(4-metylfenyl)-4-chinolinyl]-4-piperidinkarboxamid	> 100	60,0	> 1 000

Sloučenina vzorce I	Antipentetra- zolový test ED ₅₀ (mg/kg)	Test na vazbu ³ H-diazepam IC ₅₀ (nm/l)	Akutní toxicita LD ₅₀ (mg/kg)
1-[2-(4-chlorfenyl)-6-fluor-4-chinolinylnyl]-N-metyl-4-piperidinkarboxamid	> 300	70,0	> 1 000
1-[6-chlor-2-(4-fluorfenyl)-4-chinolinylnyl]-4-piperidin-karboxamid	29	28,0	> 1 000
1-[6-chlor-2-(4-fluorfenyl)-4-chinolinylnyl]-N-metyl-4-piperidinkarboxamid	37	10,5	> 1 000
1-[6-chlor-2-(4-chlorfenyl)-4-chinolinylnyl]-4-piperidinkarboxamid	-	205,0	-
1-[6-chlor-2-fenyl-5-chinolinylnyl]-4-piperidinkarboxamid	50	96,0	> 1 000
1-[6-metyl-2-fenyl-4-chinolinylnyl]-4-piperidinkarboxamid	90	28,0	> 1 000
1-[2-(4-fluorfenyl)-6-metyl-4-chinolinylnyl]-4-piperidinkarboxamid	> 100	34,0	> 1 000
1-[6-metyl-2-(4-metylfenyl)-4-chinolinylnyl]-4-piperidin-karboxamid	-	290,0	-
1-[2-(4-chlorfenyl)-6-metyl-4-chinolinylnyl]-4-piperidin-karboxamid	-	460,0	-
1-[2-(4-chlorfenyl)-4-chinolinylnyl]-N,N-dimetyl-4-piperidinkarboxamid	24	80,0	> 1 000

Legenda:

">" označuje, že sloučenina nebyla testována na uvedenou hodnotu

Pro převedení na vhodnou dávkovací formu jsou sloučeniny vzorce I použitelné k léčení křečových záchvatů nebo stavů úzkosti a strachu.

Vhodná dávka pro sloučeniny vzorce I se pohybuje v rozsahu od asi 10 do 500 mg/d, výhodně v rozsahu od asi 25 do 200 mg na den, a to buď ve formě jediné dávky nebo ve formě dílčích dávek. Je zřejmé, že dávka podávaná různým pacientům může být různá a dávka pro každého jednotlivého pacienta bude závislá na klinickém posouzení, přičemž jako kritéria pro stanovení správné dávky budou mít význam hmotnost a stav pacientů stejně jako reakce pacientů na podávané léčivo.

Sloučeniny vzorce I se mohou podávat jako léčiva ve formě farmaceutických přípravků, které obsahují sloučeninu vzorce I spolu s vhodným farmaceuticky použitelným nosičem. Takovým nosným materiálem může být inertní organický nebo anorganický nosný materiál vhodný pro parenterální nebo enterální aplikaci, například pro perorální aplikaci. Jako příklady takových nosných materiálů lze uvést vodu, želatinu, mastek, škrob, hořečnatou sůl stearové kyseliny, arabskou gumu, rostlinné oleje, polyalkylenglykoly, vazelinu apod. Farmaceutické přípravky se mohou připravovat běžným způsobem a konečnou dávkovací formou může být pevná dávkovací forma, jako jsou například tablety, dražé, čípky, kapsle apod., kapalná dávkovací forma, jako jsou například roztoky, suspenze, emulze apod.

Farmaceutické přípravky se pak mohou podrobovat běžným farmaceutickým operacím, jako je sterilizace. Dále mohou farmaceutické přípravky obsahovat pomocné prostředky, jako jsou konzervační prostředky, stabilizátory, emulgátory, aromatické příchutě, smáčeďla, pufry, soli ke změně osmotického tlaku apod.

Následující příklady slouží k bližší ilustraci předloženého vynálezu. Všechny teploty jsou udávány ve stupních Celsia.

P ř í k l a d 1

Příprava výchozí látky, tj. 4-(N-etylkarbamoyl)piperidinu

(a) Metylisonikotinát

Suspenze 100 g (0,812 mol) isonikotinové kyseliny ve 250 ml metanolu se míchá za současného ochlazování na 10 °C. K takto ochlazené směsi se pak přikape 125 ml kyseliny sírové v průběhu 15 minut, přičemž se teplota udržuje pod 20 °C. Reakční směs se pak nechá samovolně zahřát na teplotu místnosti a potom se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 4,5 hodiny.

Reakční směs se ponechá v klidu přes noc, vylije se na 1 kg ledu a poté se směs zalkalizuje přidáním 235 g uhličitanu sodného. Pevný podíl se odfiltruje, promyje se vodou a éterem a dá se stranou. Filtrát se třikrát extrahuje vždy 300 ml éteru. Spojené organické extrakty se promyjí vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a zahustí se ve vakuu. Získá se 80 g (65 % teorie) surového produktu ve formě světlého oleje.

(b) N-etylisonikotinamid

Směs 200 ml etanolu a 20 ml vody se ochladí na lázni s ledem a poté se po dobu 0,5 hodiny sytí etylaminem. Potom se k této směsi za chlazení přidá 80 g surového metylisonikotinátu. Do reakční směsi se po dobu 10 minut zavádí etylamin a pak se reakční směs nechá stát přes noc při teplotě místnosti. Zahuštěním reakční směsi ve vakuu se získá 82,82 g světlého oleje, který chlazením přechází na polopevný produkt.

(c) 4-(N-etylkarbamoyl)piperidin

Roztok 82,8 g (0,551 mol) N-etylisonikotinamidu v 600 ml etanolu se hydrogenuje po dobu 5 hodin v přítomnosti 5,0 g oxidu platičitého při teplotě 60 °C a při tlaku 1,425 MPa. Reakční směs se potom ochladí přes noc a katalyzátor se odfiltruje. Filtrát se zahustí ve vakuu. Zbytek se nechá vykrytalovat z éteru, přičemž se získá 62,09 g surového produktu.

P ř í k l a d 2

Analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 1 se připraví následující výchozí látky:

a) 4-(N-metylkarbamoyl)piperidin

b) 4-(N-propylkarbamoyl)piperidin.

P ř í k l a d 3

Syntéza 1-[2-(4-chlorfenyl)-6-fluor-4-chinolinyl]-4-piperidinkarboxamidu

(a) 2-(4-chlorfenyl)-6-fluor-4-hydroxychinolin

Směs 140 g (0,617 mol) etyl-4-chlorbenzylacetátu, 500 ml toluenu, 59 ml (0,621 mol) 4-fluoranilinu a 3 g p-toluensulfonové kyseliny se míchá a zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin. Reakční směs se potom zahustí ve vakuu za vzniku 187 g zbytku. Tento zbytek se rozpustí v 75 ml difenyléteru a najednou se přidá k 500 ml difenyléteru, který je míchán a zahříván na teplotu 245 °C. Reakční směs se poté ochladí na teplotu 40 °C a zředí se hexanem. Pevná látka se izoluje a promyje se metylenchloridem. Získá se 56 g surového produktu. Teplota tání: >350 °C.

(b) 4-chlor-2-(4-chlorfenyl)-6-fluorchinolin

Směs 25 g (91 mol) 2-(4-chlorfenyl)-6-fluor-4-hydroxychinolinu a 50 ml oxychloridu fosforečného se míchá a zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Poté se reakční směs ochladí, vylije se na led a zředí se 500 ml metylenchloridu. Tato směs se pak zalkalizuje pomocí 3N roztoku hydroxidu sodného. Organická fáze se oddělí, a vodná fáze se extrahuje 2 x 200 ml metylenchloridu. Organické extrakty se spojí, promyjí se vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a zahustí se ve vakuu. Zbytek se shromáždí a promyje se hexanem. Získá se 22,2 g produktu ve formě nahnědlé pevné látky. Teplota tání: 169 až 172 °C.

(c) 1-[2-(4-chlorfenyl)-6-fluor-4-chinolinyl]-4-piperidinkarboxamid

Směs 4,4 g (15 mol) 4-chlor-2-(4-chlorfenyl)-6-fluorchinolinu, 3,9 g (30 mmol) isoni-pekotamidu a 6 g fenolu se míchá a zahřívá po dobu 2 hodin na olejové lázni na teplotu 165 až 180 °C. Potom se reakční směs ochladí a zředí se 100 ml vody. Krystalizace se vyvolá poškrábáním tyčinkou. Pevná látka se shromáždí a promyje se éterem. Získá se 5,2 g surového produktu. Teplota tání 258 až 260 °C (rozklad). Překrystalováním ze směsi pyridinu a vody se získají ne zcela bílé jehlice o teplotě tání 259 až 261 °C.

P ř í k l a d 4

Syntéza 1-[2-(4-chlorfenyl)-4-chinolinyl]-N-metyl-4-piperidinkarboxamidu

(a) N-metylisoni-pekotamid

Směs 20 g (0,147 mol) N-metylisonikotinamidu, 100 ml etanolu a 1,2 g oxidu platičitého se hydrogenuje v třepačce při teplotě 60 °C a tlaku 0,425 MPa po dobu 8 hodin. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se zahustí ve vakuu. Zbytek se nechá vykrystalovat z éteru. Získá se 20,5 g surového produktu o teplotě tání 115 až 121 °C.

(b) 4-chlor-2-(4-chlorfenyl)chinolin

K roztoku 15,3 g (80 mol) 4-bromchlorbenzenu ve 100 ml éteru ochlazenému na teplotu -25 °C se ve třech částech přidá celkem 60 ml 1,6 M roztoku butyllithia v hexanu, přičemž se teplota udržuje pod -20 °C. Směs se potom nechá zahřát během 15 minut na teplotu -5 °C. Potom se reakční směs znovu ochladí na teplotu -20 °C a při teplotě -20 °C se k ní přidá roztok 11,45 g (70 mol) 4-chlorchinolinu ve 40 ml éteru. Vznikne žlutá suspenze. Během 15 minut se tato suspenze nechá zahřát na teplotu 0 °C a dále se míchá po dobu 20 minut při teplotě 0 až 10 °C. K reakční směsi se potom přidá 20 ml vody a 20 g jodu. Po 20 minutách míchání se přidá 40 ml 3N roztoku hydroxidu sodného a v míchání se pokračuje po dobu dalších 15 minut. Reakční směs se potom ochladí na teplotu 10 °C a vyloučí se 17,65 g pevného produktu o teplotě tání 119 až 122 °C.

(c) 1-[2-(4-chlorfenyl)-4-chinoliny]-N-metyl-4-piperidinkarboxamid

Směs 5,1 g (21 mmol) 4-chlor-2-(4-chlorfenyl)chinolinu, 6,2 g (42 mmol) N-metylisonipekotamidu a 10 g fenolu se míchá a zahřívá na olejové lázni při teplotě 160 °C po dobu 3,5 hodiny. Potom se směs ochladí a zředí se 100 ml vody. Krystalizace se vyvolá poškrábáním tyčinkou o stěnu nádoby, zahřátím a přidáním malého množství etanolu. Pevná látka se shromáždí a promyje se éterem. Získá se 7,0 g surového produktu. Překrystalováním ze 150 ml butanolu se získá 4,6 g produktu o teplotě tání 251 až 255 °C (rozklad).

P ř í k l a d 5

Syntéza 1-[2-(4-chlorfenyl)-4-chinoliny]-4-piperidinkarboxamidu

Analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 4 se nechá reagovat 4-chlor-2-(4-chlorfenyl)chinolin s isonipekotamidem ve fenolu při teplotě 170 °C. Získá se sloučenina uvedená v názvu. Teplota tání 245 až 247 °C (rozklad) z etanolu.

P ř í k l a d 6

Syntéza 1-[2-(4-fluorfenyl)-4-chinoliny]-4-piperidinkarboxamidu

(a) 2-(4-fluorfenyl)-(4-chinolinkarboxylová kyselina

K suspenzi 36,78 g (0,25 mol) isatinu v 500 ml etanolu se přidá 75 ml 10N roztoku hydroxidu sodného. Po 5 minutách míchání se vysráží pevná sraženina. K této směsi se přidá 35 ml (0,286 mol) p-fluoracetofenonu a směs se míchá a zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 1,5 hodiny. Reakční směs se nechá zvolna vychladnout a potom se okyslí 250 ml 3N roztoku chlorovodíkové kyseliny. Vysrážený pevný podíl se oddělí, promyje se vodou a éterem a vysuší se. Získá se 50,6 g surového produktu. Teplota tání 205 až 215 °C. Překrystalováním z etanolu se získá 38,8 kyseliny uvedené v názvu. Teplota tání 210 až 213 °C (rozklad).

(b) 2-(4-fluorfenyl)-4-chinolinkarbonylchlorid

Směs 16,5 g 2-(4-fluorfenyl)-4-chinolinkarboxylové kyseliny, 100 ml thionylchloridu a 50 ml toluenu se míchá a zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin. Reakční směs se potom zahustí ve vakuu, ke zbytku se přidá větší množství toluenu a směs se potom zahustí ve vakuu. Zbytek se promyje éterem. Získá se 16 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě žluté pevné látky.

(c) 4-chlor-2-(4-fluorfenyl)chinolin

Směs 3 g 2-(4-fluorfenyl)-4-chinolinkarbonylchloridu a 0,1 g tris-(trifenylfosfin)-rhodium(I)chloridu se zahřívá na olejové lázni při 220 až 235 °C po dobu 40 minut. Reakční směs se ochladí a extrahuje se metylenchloridem. Extrakty se zfiltrují přes 100 ml silikagelu a k promytí silikagelu se použije větší množství metylenchloridu. Filtráty se spojí a zahustí se ve vakuu. Získá se 0,9 g surového produktu o teplotě tání 90 až 93 °C. Překrystalováním z metanolu se získá analytický vzorek o teplotě tání 91 až 93 °C.

(d) 1-[2-(4-fluorfenyl)-4-chinoliny]-4-piperidinkarboxamid

Směs 1,44 g 4-chlor-2-(4-fluorfenyl)chinolinu, 1,3 g (10 mmol) isonipekotamidu a 3 g fenolu se míchá a zahřívá na olejové lázni při 165 až 170 °C po dobu 4,5 hodiny. Potom se reakční směs ochladí a zředí se vodou. Směs se poté zalkalizuje 3N roztokem hydroxidu sodného a krystalizace se vyvolá přidáním éteru a poškrábáním tyčinkou o stěnu nádoby. Pevná látka se oddělí a promyje se éterem.

Získá se 1,6 g surového produktu. Překrystalováním ze směsi etanolu a vody se získají bílé jehlice (0,42 g). Teplota tání 218 až 220 °C (rozklad).

P ř í k l a d 7

Syntéza 1-[6-fluor-2-fenyl-4-chinolinyl]-4-piperidinkarboxamidu

(a) 6-fluor-2-fenyl-4-chinolinol

Směs 100 g p-fluoranilinu, 160 ml etylbenzoylacetátu, 200 ml toluenu a 4 g p-toluen-sulfonové kyseliny se míchá a zahřívá k varu pod zpětným chladičem s Dean-Starkovým odlučovačem vody, ve kterém se zachytí 15 ml vody. Reakční směs se potom zahustí ve vakuu, přičemž se získá 275 g tmavého oleje. Tento olej se vylije do 500 ml difenyléteru zahřátého na 240 °C. Po 40 minutách se zdroj tepla odstraní a reakční směs se nechá vychladnout na teplotu místnosti. Potom se reakční směs zředí hexanem a pevný podíl se oddělí. Tento pevný produkt se promyje hexanem a metylenchloridem. Získá se 104,3 g 4-fluor-2-fenyl-4-chinolinolu o teplotě tání 298 až 302 °C.

(b) 4-chlor-6-fluor-1-fenylchinolin

Směs 30,4 g (0,127 mol) 6-fluor-2-fenyl-4-chinolinolu a 65 ml oxychloridu fosforečného se míchá a zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Reakční směs se zahustí ve vakuu, zředí se metylenchloridem a potom se vylije na led. Vodná fáze se zneutralizuje 3N roztokem hydroxidu sodného. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje metylenchloridem. Organická fáze se spojí, promyje se vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a zahustí se ve vakuu. Získá se 34,8 g zbytku. Ten se rozpustí v metylenchloridu a metylenchloridový roztok se zfiltruje přes vrstvu oxidu hlinitého (aluminy). Zahuštěním filtrát se získá 23,7 g 4-chlor-6-fluor-2-fenylchinolinu o teplotě tání 96 až 99 °C.

(c) 1-(2-fenyl-6-fluor-4-chinolinyl)-4-piperidinkarboxamid

Reakcí 4-chlor-6-fluor-2-fenylchinolinu a isonipekotamidu podobným způsobem jako v příkladu 3(c) se získá sloučenina uvedená v názvu ve formě prismatických krystalů ne zcela bílé barvy. Teplota tání 230 až 233 °C (po překrystalování z etanolu).

P ř í k l a d 8

Syntéza 1-[6-fluor-2-(4-fluorfenyl)-4-chinolinyl]-4-piperidinkarboxamidu

(a) 6-fluor-4-hydroxychinolin

Směs 216 ml dietyloxydimetylenmalonátu, 95 ml 4-fluoranilinu a 800 ml difenyléteru se míchá a pozvolna se zahřívá na teplotu 185 °C za oddestilování vznikajícího etanolu. Reakční směs se potom zahřívá po dobu 1,5 hodiny na teplotu 145 °C. Celkové množství zachyceného etanolu činí 105 ml. Reakční směs se potom nechá vychladnout na 60 °C a v tomto okamžiku se k ní přidá 250 ml hexanu. Reakční směs se ponechá v klidu přes noc, produkt se oddělí, promyje se hexanem a vysuší se. Získá se 223 g pevného produktu o teplotě tání 305 až 309 °C.

Směs shora získané pevné látky, 600 ml 3N roztoku hydroxidu sodného a 250 ml vody se míchá a zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. K horké hnědé kalné směsi se pomalu přidá 600 ml 3N roztoku chlorovodíkové kyseliny za vysrážení produktu, tj. 6-fluor-4-hydroxychinolin-3-karboxylové kyseliny. Z ochlazené reakční směs se produkt odfiltruje.

Tato vlhká pevná látka a 600 ml difenyléteru se pomalu zahřívají na teplotu 250 °C, zatímco se nechá oddestilovávat voda. Reakční směs se udržuje při této teplotě po dobu 20 minut a potom se nechá vychladnout na 100 °C. Přidá se k ní 500 ml hexanu a směs se míchá po dobu 1 hodiny. Produkt, tj. 6-fluor-4-hydroxychinolin, se oddělí a promyje se hexanem. Získá se 144 g produktu o teplotě tání 209 až 212 °C.

(b) 4-chlor-8-fluorchinolin

Směs 52 g (0,319 mol) 6-fluor-4-hydroxychinolinu a 100 ml oxychloridu fosforečného se míchá a zahřívá se k varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin. Potom se reakční směs zahustí ve vakuu. Suspenze zbytku v metylenchloridu se vylije na směs ledu a vody a směs se zneutralizuje 3N roztokem hydroxidu sodného. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se dvakrát extrahuje 250 ml metylenchloridu. Organická fáze se spojí, promyje se vodou, vysuší se síranem sodným a zahustí se ve vakuu. Zbytek se nechá vykristalovat z hexanu. Získá se 27,95 g produktu o teplotě tání 71 až 74 °C.

(c) 4-chlor-6-fluor-2-(4-fluorfenyl)chinolin

K roztoku 4,37 g (25 mmol) 1-brom-4-fluorbenzenu v 35 ml éteru, ochlazenému na teplotu -10 °C, se přidá po částech 15 ml 1,6M roztoku butyllithia v hexanu za udržování teploty pod 0 °C. Reakční směs se míchá při teplotě pod 0 °C po dobu 15 minut. Potom se přidá k reakční směsi roztok 3,63 g (20 mmol) 4-chlor-6-fluorchinolinu ve 20 ml tetrahydrofuranu za udržování teploty pod 0 °C. Tmavý roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 20 minut. K reakční směsi se přidá poté 5 ml vody, 5 g jodu a 10 ml 3N roztoku hydroxidu sodného. Po 10 minutách míchání se pevná látka oddělí. Získá se 2,8 g produktu o teplotě tání 130 až 133 °C.

(d) 1-[6-fluor-2-(4-fluorfenyl)-4-chinolinyl]-4-piperidinkarboxamid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 3(c) za použití 4-chlor-6-fluor-2-(4-fluorfenyl)chinolinu a isonipekotamidu jako výchozích látek. Produkt se získá ve formě jehlicovitých krystalů ne zcela bílé barvy o teplotě tání 244 až 246 °C (rozklad) po překrystalování z etanolu.

P ř í k l a d 9

Syntéza 1-[6-fluor-2-(4-fluorfenyl)-4-chinolinyl]-N-metyl-4-piperidinkarboxamidu

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým způsobem jako je popsáno v příkladu 3(c) za použití 4-chlor-6-fluor-2-(4-fluorfenyl)chinolinu, připraveného jak popsáno v příkladu 8(c) a N-metylisonipekotamidu jako výchozích látek. Produkt se získá ve formě bílých prismatických krystalů o teplotě tání 256 až 259 °C po překrystalování z acetonitrilu.

P ř í k l a d 10

Syntéza 1-[2-(4-metylfenyl)-4-chinolinyl]-4-piperidinkarboxamidu

(a) 4-chlor-2-(4-metylfenyl)chinolin

K roztoku 4,3 g (25 mmol) p-bromtoluenu v 75 ml éteru ochlazenému na 5 °C se přikape 15 ml 1,6M roztoku butyllithia v hexanu, přičemž se teplota udržuje pod 5 °C. Směs se míchá při teplotě 5 °C po dobu 10 minut a při teplotě 30 °C po dobu 10 minut, a potom se ochladí na -20 °C. Potom se přidá roztok 3,4 g (20 mmol) 4-chlorchinolinu v 15 ml éteru, přičemž se teplota udržuje pod -20 °C. Během 15 minut se pak nechá teplota reakční směsi vystoupit na teplotu místnosti. K reakční směsi se potom přidá 10 ml vody, 5 g jodu a 60 ml 3N roztoku hydroxidu sodného.

Po 20 minutách míchání se organická vrstva oddělí. Vodná fáze se extrahuje stejným objemem éteru ve třech částech. Organická fáze se spojí, promyje se vodou, vysuší se síranem sodným a zahustí se ve vakuu za vzniku oleje. Tento olej se rozpustí v metylenchloridu a získaný roztok se zfiltruje přes aluminu. Filtrát se zahustí ve vakuu, přičemž se získá 2,6 g produktu o teplotě tání 75 až 77 °C ve formě ne zcela bílých jehlic.

(b) 1-[2-(4-metylfenyl)-4-chinoliny]-4-piperidinkarboxamidu

Analogickým způsobem jako v příkladu 24 avšak za použití 4-chlor-2-(4metylfenyl)chinolinu a isonipecotamidu jako výchozích látek se připraví sloučenina uvedená v názvu. Teplota tání 230 až 232 °C, po překrytání z acetonitrilu.

P ř í k l a d 11

Syntéza 1-[2-(4-bromfenyl)-4-chinoliny]-4-piperidinkarboxamidu

(a) 2-(4-bromfenyl)-4-chinolinkarboxylová kyselina

Reakcí 29,4 g isatinu, 47,8 g p-bromacetofenonu a 60 ml 10N roztoku hydroxidu sodného ve 400 ml etanolu postupem podle příkladu 6(a) bez překrytávání se získá 62,5 g 2-(4-bromfenyl)-4-chinolinkarboxylové kyseliny o teplotě tání 238 až 240 °C (rozklad) ve formě ne zcela bílých prismatických krystalů.

(b) 2-(4-bromfenyl)-4-chinolinkarbonylchlorid

Z 20 g 2-(4-bromfenyl)-4-chinolinkarboxylové kyseliny se reakcí s thionylchloridem postupem podle příkladu 6(b) získá 16 g 2-(4-bromfenyl)-4-chinolinkarbonylchloridu o teplotě tání 139 až 142 °C (rozklad) ve formě žlutých prismatických krystalů.

(c) 2-(4-bromfenyl)-4-chlorchinolin

Reakcí 3 g 2-(4-bromfenyl)-4-chinolinkarbonylchloridu s tris-(trifenyfosfin)rhodium-(I)chloridem postupem podle příkladu 6(c) se získá 2,2 g 2-(4-bromfenyl)-4-chlorchinolinu o teplotě tání 115 až 117 °C (rozklad) po filtraci metylenchloridového roztoku přes filtr z alumíny.

(d) 1-[2-(4-bromfenyl)-4-chinoliny]-4-piperidinkarboxamid

Shora uvedená sloučenina se připraví analogickým způsobem jako v příkladu 6(d) za použití 2-(4-bromfenyl)-4-chlorchinolinu a isonipecotamidu jako výchozích látek. Produkt se získá ve formě bílých jehlicovitých krystalů o teplotě tání 247 až 249 °C (rozklad) po překrytávání z etanolu.

P ř í k l a d 12

Syntéza 1-[6-fluor-2-(4-metylfenyl)-4-chinoliny]-4-piperidinkarboxamidu

(a) 4-chlor-6-fluor-2-(4-metylfenyl)chinolin

K roztoku 4,3 g (25 mmol) p-bromtoluenu v 75 ml éteru, ochlazenému na teplotu 5 °C, se přikape 10 ml 1,6M roztoku butyllithia v hexanu, přičemž se teplota udržuje pod 5 °C. Reakční směs se míchá při teplotě 5 °C po dobu 10 minut a poté 10 minut při teplotě 30 °C, načež se reakční směs ochladí na teplotu -20 °C. Nyní se k reakční směsi přidá roztok 3,63 g (20 mmol) 4-chlor-6-fluorchinolinu, který byl připraven postupem popsáním v příkladu 8(b), ve 20 ml éteru, přičemž se teplota reakční směsi udržuje na -20 °C.

Teplota reakční směsi se nechá během 15 minut vystoupit na teplotu místnosti. K reakční směsi se potom přidá 10 ml vody, 5 g jodu a 60 ml 3N roztoku hydroxidu sodného. Po 20 minutách míchání se organická vrstva oddělí. Vodná fáze se extrahuje stejným objemem éteru. Organická fáze se spojí, promyje se vodou, vysuší se síranem sodným a zahustí se ve vakuu. Získá se 5,8 g surového produktu ve formě světlého oranžového oleje.

(b) 1-[6-fluor-2-(4-metylfenyl)-4-chinolinyl]-4-piperidinkarboxamid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 3(c) za použití 4-chlor-6-fluor-2-(4-metylfenyl)chinolinu a isonipecotamidu jako výchozích látek. Produkt se získá ve formě bílých jehlicovitých krystalů o teplotě tání 246 až 249 °C (rozklad) po překrystalování z pyridinu.

P ř í k l a d 13

Syntéza 1-[6-chlor-2-(4-metylfenyl)-4-chinolinyl]-4-piperidinkarboxamidu

(a) 6-chlor-2-(4-metylfenyl)-4-chinolinkarboxylová kyselina

K suspenzi 18,15 g 5-chlorisatinu ve 200 ml etanolu se přidá 30 ml 10N roztoku hydroxidu sodného. K této směsi se přidá 16 ml (0,12 mol) p-metylacetofenonu a potom se směs míchá a zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 3,2 hodiny. Potom se směs zahustí ve vakuu a zbytek se zředí 250 ml vody. Kyselina uvedená v názvu se vysráží přidáním octové kyseliny ve formě hnědé pevné látky. Překrystalováním z acetonitrilu se získá 31,6 g shora v názvu uvedené kyseliny ve formě hnědé pevné látky.

(b) 6-chlor-2-(4-metylfenyl)-4-chinolinkarbonylchlorid

Směs 28,4 g 6-chlor-2-(4-metylfenyl)-4-chinolinkarboxylové kyseliny, 100 ml thionylchloridu a 200 ml toluenu se míchá a zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 1,5 hodiny. Reakční směs se potom zahustí ve vakuu, ke zbytku se přidá větší množství toluenu a směs se znovu zahustí ve vakuu. Zbytek se překrystaluje z 300 ml heptanu, přičemž se získá 17,7 g shora uvedené sloučeniny ve formě žluté pevné látky.

(c) 4,6-dichlor-2-(4-metylfenyl)chinolin

Směs 3 g 6-chlor-2-(4-metylfenyl)-4-chinolinkarbonylchloridu a 0,2 g tris(trifenylfosfin)-rhodium(I)chloridu se zahřívá na olejové lázni na teplotu 180 až 200 °C po dobu 40 minut. Reakční směs se ochladí a extrahuje se metylenchloridem. Extrakty se zfiltrují přes 75 ml aluminy a k promytí aluminy se použije větší množství metylenchloridu. Filtráty se spojí a zahustí se ve vakuu. Získá se 0,8 g surového produktu o teplotě tání 123 až 125 °C.

(d) 1-[6-chlor-2-(4-metylfenyl)-4-chinolinyl]-4-piperidinkarboxamid

Směs 2,02 g (7 mmol) 4,6-dichlor-2-(4-metylfenyl)chinolinu, 1,6 g (12 mmol) isonipecotamidu, 5 g fenolu a malé množství jodidu sodného a měďného prášku se míchá a zahřívá při 160 °C po dobu 4 hodin. Reakční směs se potom zředí 50 ml vody a zalkalizuje se přidáním koncentrovaného roztoku hydroxidu amonného. Přidáním etylacetátu a éteru se vyloučí v krystalické formě 2,7 g vlhkého surového produktu o teplotě tání 260 až 265 °C. Po překrystalování z etanolu se získá sloučenina uvedená v názvu ve formě bílých jehlic o teplotě tání 265 až 267 °C (rozklad).

P ř í k l a d 14

Syntéza 1-[2-(4-chlorfenyl)-6-fluor-4-chinolinyl]-N-metyl-4-piperidinkarboxamidu

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 3(c) za použití 4-chlor-2-(4-chlorfenyl)-6-fluorchinolinu, který byl připraven způsobem popsaným v příkladu 3(d), a N-metylisonipekotamidu, jako výchozích látek. Získají se bezbarvé krystaly ve tvaru jehlic o teplotě tání 279 až 282 °C (rozklad) po překrystalování z pyridinu.

P ř í k l a d 15

Syntéza 1-[6-chlor-2-(4-fluorfenyl)-4-chinolinyl]-4-piperidinkarboxamidu

(a) Etylester 6-chlor-4-hydroxychinolin-3-karboxylové kyseliny

Ze směsi 216 g dietyloxydimetylenmalonátu, 127,6 g p-chloranilinu a 800 ml difenyléteru zahříváme nejprve na teplotu 150 až 160 °C po dobu 15 minut a potom na 245 °C po dobu 20 minut se po ochlazení získá ve formě sraženiny shora v názvu uvedená sloučenina. Sraženina se izoluje a promyje se vodou a hexanem. Získá se 245 g vlhké surové látky, která se přímo používá pro hydrolázu popsanou níže.

(b) 6-chlor-4-hydroxychinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podobným způsobem jako je popsán v příkladu 8 z etylesteru 6-chlor-4-hydroxychinolin-3-karboxylové kyseliny. Produkt má teplotu tání 265 až 268 °C po překrystalování z etanolu.

(c) 4,6-dichlorchinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podobným způsobem jako je popsán v příkladu 25(b) z 93,6 g 6-chlor-4-hydroxychinolinu a 200 ml oxychloridu fosforečného. Získá se 63,6 g shora uvedené sloučeniny ve formě bílých jehlicovitých krystalů o teplotě tání 101 až 104 °C.

(d) 4,6-dichlor-2-(4-fluorfenyl)chinolin

K roztoku 5,5 ml (50 mmol) 1-brom-4-fluorbenzenu v 70 ml éteru, ochlazenému na teplotu -15 °C, se přidá 21 ml 2,4M roztoku butyllithia v hexanu, přičemž se teplota zdržuje pod -15 °C. Tato směs se míchá při teplotě -15 °C po dobu 15 minut. Potom se k reakční směsi přidá roztok 7,42 g (40 mmol) 4,6-dichlorchinolinu ve 40 ml tetrahydrofuranu, přičemž se teplota udržuje pod -20 °C. Reakční směs se pak nechá během 15 minut zahřát na 0 °C a poté se k ní přidá 10 ml vody, 10,16 g (40 mmol) jodu a 15 ml 3N roztoku hydroxidu sodného. Po 10 minutách míchání se směs ochladí na teplotu 5 °C a potom se pevná látka oddělí. Tato pevná látka se rozpouští v metylenchloridu a metylenchloridový roztok se zfiltruje přes vrstvu aluminu. Filtrát se zahustí ve vakuu a zbytek po krystalizaci z etylacetátu skýtá 5,7 g surového produktu o teplotě tání 150 až 156 °C.

(e) 1-[6-chlor-2-(4-fluorfenyl)-4-chinolinyl]-4-piperidinkarboxamid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým postupem jako je popsán v příkladu 3(c) za použití 4,6-dichlorfenylchinolinu a isonipekotamidu jako výchozích látek. Po překrystalování z etanolu se produkt získá ve formě bílých jehlicovitých krystalů o teplotě tání 250 až 252 °C (rozklad).

P ř í k l a d 16

Syntéza 1-[6-chlor-2-(4-fluorfenyl)-4-chinoliny]-N-metyl-4-piperidinkarboxamidu

Sloučenina uvedená v názvu se připraví analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 3(c) za použití 4,6-dichlor-2-(4-fluorfenyl)chinolinu, který byl připraven postupem popsaným v příkladu 15 a N-metylisonipecotamidu jako výchozích látek. Po překrystalování ze směsi pyridinu a vody se produkt získá ve formě ne zcela bílých jehlicovitých krystalů o teplotě tání 260 až 265 °C (rozklad).

P ř í k l a d 17

Syntéza 1-[6-chlor-2-(4-chlorfenyl)-4-chinoliny]-4-piperidinkarboxamidu

(a) 4,6-dichlor-2-(4-chlorfenyl)chinolin

K roztoku 4,78 g (25 mmol) 1-brom-4-chlorbenzenu ve 40 ml éteru, ochlazenému na teplotu -10 °C, se přidá 15 ml 2,4M roztoku butyllithia v hexanu, přičemž se teplota udržuje pod 0 °C. Reakční směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 15 minut. Poté se při teplotě 0 °C přidá roztok 3,96 g (20 mmol) 4,6-dichlorchinolinu, připraveného postupem popsaným v příkladu 15(c), ve 20 ml tetrahydrofuranu. V míchání se pokračuje při teplotě 0 °C po dobu 25 minut. Potom se k reakční směsi přidá 10 ml vody, 5 g jodu a 50 ml 3N roztoku hydroxidu sodného. Po 10 minutách míchání se směs ochladí na 5 °C a pevná látka se izoluje. Tato pevná látka se promyje éterem a vysuší se. Získá se 6,23 g sloučeniny uvedené v názvu o teplotě tání 204 až 208 °C.

(b) 1-[6-chlor-2-(4-chlorfenyl)-4-chinoliny]-4-piperidinkarboxamidu

Směs 3,1 g 4,6-dichlor-2-(4-chlorfenyl)chinolinu, 2,56 g (20 mmol) isonipecotamidu a 10 g fenolu se míchá a zahřívá na olejové lázni na teplotu 160 až 170 °C po dobu 40 hodin. Potom se reakční směs ochladí a zředí se vodou. Směs se poté zalkalizuje 3N roztokem hydroxidu sodného a přidáním éteru a poškrábáním se vyvolá krystalizace. Pevný produkt se oddělí a promyje se éterem. Získá se 2,45 g surového produktu. Překrystalováním z etanolu se získá shora v názvu uvedená sloučenina ve formě ne zcela bílých prismatických krystalů. Teplota tání 272 až 275 °C.

P ř í k l a d 18

Syntéza 1-[6-chlor-2-fenyl-4-chinoliny]-4-piperidinkarboxamidu

(a) 6-chlor-2-fenyl-4-chinolol

Ze 100 g p-chloranilinu a 138,5 ml etylbenzoylacetátu se reakcí podle příkladu 3(a) získá 115,6 g 6-chlor-2-fenyl-4-chinololu o teplotě tání > 350 °C.

(b) 4,6-dichlor-2-fenylchinolin

Z 25,5 g 6-chlor-2-fenyl-4-chinololu a 50 ml oxychloridu fosforečného se reakcí postupem podle příkladu 3(b) získá 24,86 g 4,6-dichlor-2-fenylchinolinu o teplotě tání 114 až 116 °C.

(c) 1-[6-chlor-2-fenyl-4-chinoliny]-4-piperidinkarboxamidu

Shora uvedená sloučenina se připraví analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 3(c) za použití 4,6-dichlor-2-fenylchinolinu a isonipecotamidu, jako výchozích látek.

Produkt se získá ve formě bílých jehlicovitých krystalů o teplotě tání 253 až 255 °C (rozklad) po překrystalování z etanolu.

P ř í k l a d 19

Syntéza 1-[6-metyl-2-fenyl-4-chinolinyl]-4-piperidinkarboxamidu

(a) 4-chlor-6-metyl-2-fenylchinolin

Tato sloučenina se připraví analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 3 za použití p-toluidinu a etylbenzoylacetátu jako výchozích látek. Produkt se získá ve formě slabě zbarvené pevné látky o teplotě tání 90 až 93 °C.

(b) 1-[6-metyl-2-fenyl-4-chinolinyl]-4-piperidinkarboxamid

V názvu uvedená sloučenina se připraví analogickým způsobem jako v příkladu 3(c) za použití 4-chlor-6-metyl-2-fenylchinolinu a isonipekotamidu jako výchozích látek. Po překrystalování z pyridinu se získá produkt ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 245 až 247 °C (rozklad).

P ř í k l a d 20

Syntéza 1-[2-(4-fluorfenyl)-6-metyl-4-chinolinyl]-4-piperidinkarboxamidu

(a) 4-chlor-6-metylchinolin

Tato sloučenina se připravuje analogickým způsobem jako 4-chlor-6-fluorchinolin, jak je popsáno v příkladu 8. Jako výchozích látek se používá p-toluidinu a dietyloxydimetylenmalonátu. Produkt se získá ve formě pevné látky o teplotě tání 47 až 51 °C.

(b) 4-chlor-2-(4-fluorfenyl)-6-metylchinolin

Tato sloučenina se připravuje analogickým způsobem jako 4,6-dichlor-2-(4-fluorfenyl)-chinolin, jako je popsáno v příkladu 15. Z 3,5 ml 1-brom-4-fluorbenzenu a 4,3-g 4-chlor-6-metylchinolinu se získají 2 g shora v názvu uvedené sloučeniny ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 93 až 95 °C, po filtraci roztoku produktu v metylenchloridu přes vstrvu silikagelu.

(c) 1-[2-(4-fluorfenyl)-6-metyl-4-chinolinyl]-4-piperidinkarboxamid

Směs 2,0 g 4-chlor-2-(4-fluorfenyl)-6-metylchinolinu, 1,88 g (10 mmol) isonipekotamidu a 4 g fenolu se míchá a zahřívá na olejové lázni na teplotu 165 až 170 °C po dobu 2 hodin. Potom se reakční směs ochladí a zředí se vodou. Přidáním etanolu a poškrábáním tyčinkou o stěnu nádoby dojde ke krystalizaci. Pevné látky se oddělí a promyje se éterem. Získá se 1,9 g surrového produktu o teplotě tání 264 až 271 °C (rozklad). Překrystalováním z pyridinu se získá sloučenina uvedená v názvu ve formě ne zcela bílých prismatických krystalů. Teplota tání 275 až 277 °C (rozklad).

P ř í k l a d 21

Syntéza 1-[6-metyl-2-(4-metylfenyl)-4-chinolinyl]-4-piperidinkarboxamidu

(a) 4-chlor-6-metyl-2-(4-metylfenyl)chinolin

K roztoku 4,3 g (25 mmol) p-bromtoluenu v 50 ml éteru, ochlazenému na teplotu 5 °C, se přikape 15 ml 1,6M roztoku butyllithia v hexanu, přičemž se teplota udržuje pod 5 °C. Reakční směs se míchá při 5 °C po dobu 10 minut a potom 10 minut při teplotě 30 °C, načež se ochladí na teplotu -20 °C. Ke směsi se přidá roztok 4,0 g (22 mmol) 4-chlor-6-methylchinolinu, připraveného způsobem popsáním v příkladu 20, ve 20 ml éteru, přičemž se během přidávání udržuje teplota na -20 °C. Reakční směs se potom míchá 15 minut při teplotě místnosti. Potom se k reakční směsi přidá 10 ml vody, 5 g jodu a 60 ml 3N roztoku hydroxidu sodného.

Po 20 minutách míchání se organická fáze oddělí. Vodná fáze se extrahuje stejným objemem éteru. Organické fáze se spojí, promyjí se vodou, vysuší se síranem sodným a zahustí se ve vakuu, přičemž se získá 4-chlorchinolin uvedený v názvu ve formě žlutého oleje. Roztok tohoto oleje v metylenchloridu se zfiltruje přes vrstvu aluminy. Filtrát se zahustí ve vakuu, přičemž se získá 3,22 g sloučeniny uvedené v názvu shora. Teplota tání 40 až 50 °C.

(b) 1-[6-metyl-2-(4-methylfenyl)-4-chinoliny]-4-piperidinkarboxamid

Směs 3,2 g 4-chlor-6-metyl-2-(4-methylfenyl)chinolinu, 3,06 g (24 mmol) isonipekotamidu a 6 g fenolu se míchá a zahřívá na olejové lázni při 160 °C po dobu 4 hodin. Reakční směs se potom ochladí a zředí se vodou. Přidáním etanolu a poškrábáním tyčinkou o stěnu nádoby dojde ke krystalizaci. Pevný podíl se oddělí a promyje se éterem. Získá se 3,18 g surového produktu. Překrystalováním z n-butanolu se získají krystaly ve tvaru prismatické ne zcela bílé barvy. Teplota tání 242 až 244 °C (rozklad).

P ř í k l a d 22

Syntéza 1-[2-(4-chlorfenyl)-6-metyl-4-chinoliny]-4-piperidinkarboxamidu

(a) 4-chlor-2-(4-chlorfenyl)-6-metylchinolin

Sloučenina uvedená v názvu se připraví postupem podle příkladu 7 za použití p-toluidinu a etyl-p-chlorbenzoylacetátu jako výchozích látek. Teplota tání 136 až 138 °C.

(b) 1-[2-(4-chlorfenyl)-6-metyl-4-chinoliny]-4-piperidinkarboxamid

Směs 10 g (35 mmol) 4-chlor-2-(4-chlorfenyl)-6-metylchinolinu, 8,9 g (70 mmol) isonipekotamidu a 20 g fenolu se míchá a zahřívá na olejové lázni při teplotě 165 až 170 °C po dobu 3,5 hodiny. Reakční směs se potom ochladí a zředí se vodou. Přidáním etanolu a poškrábáním dojde ke krystalizaci. Pevná látka se izoluje a promyje se éterem. Získá se 11,9 g surového produktu. Překrystalováním z pyridinu se získá shora v názvu uvedená sloučenina ve formě prismatických krystalů ne zcela bílé barvy. Teplota tání 261 až 265 °C (rozklad).

P ř í k l a d 23

Za použití sloučenin vzorce I, připravených podle tohoto vynálezu, je možno připravit dále uvedené různé druhy přípravků. Sloučeniny vzorce I jsou přitom vybrány ze skupiny následujících sloučenin:

1-[2-(4-chlorfenyl)-4-chinoliny]-N-etyl-4-piperidinkarboxamid,
 1-[2-(4-chlorfenyl)-6-fluor-4-chinoliny]-4-piperidinkarboxamid,
 1-[2-(4-chlorfenyl)-4-chinoliny]-N-metyl-4-piperidinkarboxamid a
 1-[2-(4-chlorfenyl)-4-chinoliny]-4-piperidinkarboxamid.

(a) Příklady tablet zhotovených přímým slisováním:

		mg/tableta			
1) sloučenina vzorce I	1,0	5,0	10,0	50,0	
2) laktóza	127,0	142,5	182,0	206,0	
3) mikrokrytalická celulóza	40,0	50,0	60,0	80,0	
4) modifikovaný škrob	10,0	12,5	15,0	20,0	
5) kukuřičný škrob	20,0	25,0	30,0	40,0	
6) hořečnatá sůl stearové kyseliny	2,0	2,5	3,0	4,0	
celkem	200 mg	250 mg	300 mg	400 mg	

Postup:

Nejdříve se smísí složky 1 až 5 ve vhodném mísiči během 1 až 15 minut. Potom se k získané směsi přidá složka 6 a v mísení se pokračuje dalších 5 minut. Takto získaná směs se lisuje na tablety ve vhodném lisu.

(b) Příklady kapslí

		mg/kapsle			
1) Sloučenina vzorce I	1,0	5,0	10,0	50,0	
2) laktóza	149,0	182,5	215,0	250,0	
3) kukuřičný škrob	40,0	50,0	60,0	80,0	
4) hořečnatá sůl kyseliny stearové	2,0	2,5	3,0	4,0	
5) mastek	8,0	10,0	12,0	16,0	
celkem	200 mg	250 mg	300 mg	400 mg	

Postup:

Nejdříve se na vhodném mísiči smísí složky 1 až 3. Směs se rozemele na vhodném mlýnu. Potom se přimísí složky 4 a 5 a získaná směs se plní pomocí stroje do kapslí.

(c) Příklady tablet zhotovených granulací za mokra

		mg/tableta			
1) sloučenina vzorce I	1,0	5,0	10,0	50,0	
2) laktóza	195,0	230,0	264,0	263,0	
3) předželatinizovaný škrob	12,5	15,0	17,5	20,0	
4) kukuřičný škrob	25,0	30,0	35,0	40,0	
5) modifikovaný škrob	12,5	15,0	17,5	20,0	
6) hořečnatá sůl stearové kyseliny	4,0	5,0	6,0	7,0	
celkem	200 mg	300 mg	350 mg	400 mg	

Postup:

Ve vhodném mísiči se nejdříve smísí složky 1 až 5 a poté směs zvlhčí vodou a granuluje se. Granulát se potom přes noc suší v sušárně. Suchý granulát se rozemele ve vhodném mlýnu. K získané směsi se potom přimísí složka 6 a ze získané směsi se na vhodném lisu lisují tablety.

Následující příklady přímo neilustrují předložený vynález, avšak slouží k objasnění související problematiky.

P ř í k l a d 24

Syntéza etylesteru 1-[2-(4-chlorfenyl)-4-chinolinyl]-4-piperidinkarboxylové kyseliny

Směs 10 g (36,4 mmol) 4-chlor-2-(4-chlorfenyl)chinolinu a 20 ml etylisonipekotátu se míchá za zahřívání na teplotu 160 až 170 °C po dobu 2 hodin. Reakční směs se potom ochladí a zředí se 200 ml vody a 5 ml etanolu. Vzniklá pevná látka se izoluje a překrystaluje se z etanolu. Získá se 5,5 g esteru o teplotě tání 124 až 126 °C.

P ř í k l a d 25

Syntéza 4-chlor-2-(4-chlorfenyl)chinolinu

(a) 2-(4-chlorfenyl)-4-chinolinol

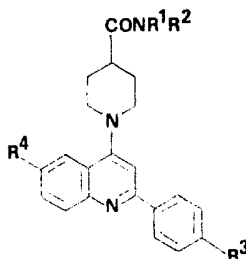
K míchané směsi 16,52 g (0,1 mol) etyl-o-aminobenzoátu, 15,46 g (0,1 mol) p-chloracetofenonu a 250 ml difenyléteru se opatrně přidá 18,67 g chloridu hlinitého. Reakční směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin a potom se ochladí na 60 °C. Pevný produkt se izoluje a dvakrát se promyje vždy 100 ml toluenu. Pevný produkt se dvakrát titruje se směsí 500 ml 6N chlorovodíkové kyseliny a 50 ml acetonu. Pokaždé se pevný produkt izoluje, promyje se 100 ml 6N roztoku chlorovodíkové kyseliny, 3 x 100 ml vody a 2 x 50 ml acetonu. Získá se 22,34 g sloučeniny uvedené v názvu. Teplota tání 327 až 330 °C.

(b) 4-chlor-2-(4-chlorfenyl)chinolin

Směs 21,6 g 2-(4-chlorfenyl)-4-chinolinolu a 46 ml oxychloridu fosforečného se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 45 minut, poté se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a opatrně se vylije na 750 ml ledové vody. Vzniklá směs se zneutralizuje přidáním 146 ml 50% roztoku hydroxidu sodného a extrahuje se 600 ml metylenchloridu rozděleného na tři části. Získané extrakty se spojí, zfiltrují se přes 15 g filtračního prostředku (Florisilu) a zahustí se ve vakuu. Získá se 19,35 g sloučeniny uvedené shora v názvu.

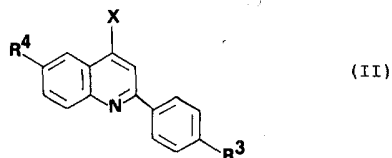
P R E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby 4-amino-2-fenylchinolinů obecného vzorce I



v němž

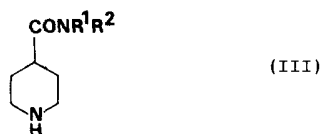
R^1 a R^2 znamenají jednotlivě atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku a
 R^3 a R^4 znamenají atom vodíku, atom halogenu nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku
s tím, že R^3 a R^4 nemohou oba současně znamenat atomy vodíku,
vyznačující se tím, že se na 4-halogen-2-fenylchinolin obecného vzorce II



v němž

R^3 a R^4 mají shora uvedený význam a
X znamená atom halogenu,

působí isonipekotamidem obecného vzorce III



v němž

R^1 a R^2 mají shora uvedený význam.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž R^1 a R^2 znamenají atom vodíku, metylovou skupinu nebo etylovou skupinu a R^3 a R^4 mají význam uvedený v bodě 1.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž R^1 a R^2 mají význam uvedený v bodě 1 nebo 2, R^3 znamená chlor, brom, metylovou skupinu nebo etylovou skupinu a R^4 má význam uvedený v bodě 1.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III, za vzniku 1-[2-(4-chlorfenyl)-4-chinolinyl]-N-etyl-4-piperidinkarboxamidu.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III, za vzniku 1-[2-(4-chlorfenyl)-6-fluor-4-chinolinyl]-4-piperidinkarboxamidu.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III, za vzniku 1-[2-(4-chlorfenyl)-4-chinolinyl]-N-metyl-4-piperidinkarboxamidu.

7. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II a III, za vzniku 1-[2-(4-chlorfenyl)-4-chinolinyl]-4-piperidinkarboxamidu.