

6360/90

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

55364-

Eljárás kinolinszármazékok, valamint ilyen vegyületeket
hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

TAKEDA CHEMICAL Ind., Osaka, Japán

A bejelentés napja: 1990. 10. 05.

Elsőbbsége: 1989. 10. 06. (262782/1989)

1989. 12. 11. (322290/1989)

Japán

K I V O N A T

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű kinolin-
származékok, valamint sóik előállítására - a képletben
A, B és C jelentése adott esetben egy vagy többszörö-
sen szubsztituált fenilcsoport,

R^1

|

X jelentése -N-CO- általános képletű csoport, amely képletben
 R^1 jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport,
vagy

R^2

|

-N=C- általános képletű csoport, ahol R^2 jelentése rövid-
szénláncú alkil- vagy rövidszénláncú alkoxics csoport, és
n értéke 0 vagy 1 -.

A fenti (I) általános képletű vegyületeknek valamint
sóiknak acil-CoA:koleszterin acil-transzferáz enzim működését
gátló hatásuk van.

Fg

-55364-

KÉPVISELŐ:

6360/90

DANUBIA SZABADALMI ÉS

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

VÉDJEGY IRODA KFT

BUDAPEST

NSW⁵ COSTD 24738
AGIK 31147

Eljárás kinolinszármazékok, valamint ilyen vegyületeket
hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására
TAKEDA CHEMICAL Ind., Osaka, Japán

Feltalálók:

MEGURO Kanji, Hyogo,

IKEDA Hitoshi, Osaka

Japán

A bejelentés napja: 1990. 10. 05.

Elsőbbsége: 1989. 10. 06. (262782/1989)

1989. 12. 11. (322290/1989)

Japán

A találmány tárgya eljárás új kinoloin-származékok és ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek kiváló acil-CoA koleszterin-acil-transzferáz (ACAT) gátló hatással rendelkeznek. Ezek a vegyületek különösen gátolják a koleszterin felszívódását a béltraktuson keresztül emlősöknél és csökkentik a koleszterin-észter akkumulációját az érfalakon. Ennek megfelelően ezek a hatóanyagok előnyösen alkalmazhatók túlzott koleszterin szint, atherosclerosis, valamint ezek által okozott betegségek (például ischémiás szívbetegségek, így például miokardiális infarktus, agyi zavarok, így például agyi infarktus és agyi apoplexia) kezelésére.

A 3 862 152 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban a 6-klór-4-fenil-3-(3-fenil-karbamido)-kinolint (A vegyület), a 6-klór-3-[3-(4-klór-fenil)-karbamido]-4-fenil-kinolint (B vegyület) és a 3-(3-benzil-karbamido)-6,7-dimetoxi-4-fenil-kinolint (C vegyület) ismertetik, amely vegyületek fekélyellenes hatással rendelkeznek.

Ismert az is, hogy a 6-klór-3-fenil (vagy p-klór-fenil) acetamido-4-fenil-kinolin trichomonas vagy fekélyellenes hatású (3 798 226 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás).

Sehol nem található azonban említés arra, hogy a fentiek szerinti vegyületek alkalmasak arteriosclerosis, így például ACAT gátlására, továbbá a vér koleszterin szintjének csökkentésére, és ennek megfelelően ezen aktivitások eddig még semmi-

féle vizsgálatra nem kerültek..

Ily módon eddig nem volt ismert az, hogy az (A), (B) és (C) vegyületek, valamint ezek analógjai felhasználhatók atherosclerosis kezelésére.

Azt tapasztaltuk, hogy a fentiekben említett (A), (B) és (C) vegyületek, valamint ezek analógjai, amelyek a 2-helyzetben oxo-, alkil- vagy alkoxi-csoportot tartalmaznak, és amely vegyületek a fentiekben hivatkozott irodalmi helyeken konkrétan nem voltak leírva, igen hatásos ACAT gátló hatással rendelkeznek, és így felhasználhatók atherosclerosis kezelésére.

Ennek megfelelően a találmány tárgya eljárás (I) általános képletű vegyületek, valamint sóik előállítására, amely képletben

az A, B és C gyűrű mindegyikének jelentése egy vagy többszörösen szubsztituált fenilcsoport,

$$R^1$$

$$|$$

X jelentése -N-CO- csoport, amely képletben R^1 jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport, vagy

$$R^2$$

$$|$$

-N=C- csoport, ahol R^2 jelentése rövidszénláncú alkil- vagy rövidszénláncú alkoxics csoport, és

n értéke 0 vagy 1.

A találmány vonatkozik továbbá a fenti (I) általános képletű vegyületeket vagy azok sóit hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek ACAT gátló hatás-

sal rendelkeznek.

R¹

|

A fenti (I) általános képletben X jelentése -N-CO- vagy

R²

|

-N=C- csoport, amely képletekben R¹ és R² jelentése rövidszénlancú alkilcsoport, amely lehet egyenes vagy elágazó láncú 1 - 6 alkilcsoport, így például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butyl-, terc-butyl-, pentil-, izopentil-, neo-pentil- vagy hexilcsoport.

Ha R² jelentése rövidszénlancú alkilcsoport, az előnyösen egyenes vagy elágazó láncú 1 - 6 szénatomos, így például metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, izobutoxi-, szek-butoxi-, terc-butoxi-, pentil-oxi-, izopentil-oxi-, neo-pentil-oxi- vagy hexil-oxi-csoport.

n értéke lehet 0 vagy 1, előnyösen 0.

Az A, B és C gyűrűk mindegyike egy- vagy többszörösen szubsztituálva lehet. Szubsztituensként például a következő csoportokat nevezzük meg: halogénatom, adott esetben halogénnel szubsztituált rövidszénlancú alkilcsoport, adott esetben halogénnel szubsztituált rövidszénlancú alkoxicssoport, adott esetben halogénnel szubsztituált rövidszénlancú alkil-tio-csoport, továbbá nitro-, adott esetben észterezett karboxi-, hidroxil-, 1 - 4 szénatomos acil-oxi-, például formil-oxi-, acetoxi-, propionil-oxi-, butiril-oxi-, 2-metil-propionil-oxi-, továbbá 1 - 3 szénatomos acil-, így például formil-, acetyl-

vagy propionilcsoport. A halogénatom lehet például fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom.

Az adott esetben halogénezett rövidszénláncú alkilcsoport lehet valamely fentiekben említett alkilcsoport, amely 2 - 5 halogénatommal szubsztituálva lehet, így például lehet valamely következő csoport: metil-, klór-metil-, difluor-metil-, triklór-metil-, trifluor-metil-, etil-, 2-bróm-etil-, 2,2,2-trifluor-etil-, pentafluor-etil-, propil-, 3,3,3-trifluor-propil-, izopropil-, 2-trifluor-metil-etil-, butil-, 4,4,4-trifluor-butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil-, izopentil-, neopentil-, 5,5,5-trifluor-pentil-, 4-trifluor-metil-butil-, hexil-, 6,6,6-ttrifluor-hexil- vagy 5-trifluor-metil-pentil-csoport.

Az adott esetben halogénezett rövidszénláncú alkoxics csoport és az adott esetben halogénezett rövidszénláncú alkil-tio-csoportban az alkilrész lehet valamely fentiekben említett rövidszénláncú alkilcsoport, amely oxigén- vagy kénatomon keresztül kapcsolódik és halogénezve van.

Az adott esetben észterezett karboxics csoport lehet például karboxil-, vagy 1 - 6 szénatomos alkilcsoporttal, így például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil- vagy hexilcsoporttal észterezett karboxilcsoport.

Az A, B és C gyűrűk szubsztituensei a gyűrű bármely helyén lehetnek, ezek lehetnek azonosak vagy különbözőek, és a számuk lehet 1 - 4. A szubsztituensek a kinolin-gyűrű 6-, 7- és/vagy 8-helyzetében vannak az A gyűrű esetében, a 2-helyzet-

ben a B gyűrű és a 2-, 4- és/vagy 6-helyzetben a C gyűrű esetében.

A (I) általános képletű vegyületek sokat képezhetnek például savakkal, így például szerves savakkal, például sósavval, hidrogén-bromiddal, kénsavval vagy foszforsavval, szerves savakkal, így például metánszulfonsavval, benzol-szulfonsavval, fumársavval, maleinsavval, citromsavval vagy

$$R^2$$

$$|$$

borkősavval, különösen akkor, ha X jelentése $-N=C-$ csoport; ha a vegyületek savcsoportot, így például karboxilcsoportot is tartalmaznak, bázisokkal is képezhetünk sókat, így például szerves bázisokkal, például nátrium-, kálium- vagy kalciumsókat állíthatunk elő. A sók előnyösen gyógyászatiilag elfogadható sók.

Az (I) általános képletű vegyületeket a találmány szerinti eljárással úgy állítjuk elő, hogy egy (II) általános képletű vegyületet vagy sóját egy (III) általános képletű vegyülettel vagy sójával reagáltatjuk - a képletekben A, B, C, X és n értéke a fenti, Q^1 és Q^2 , amelyek lehetnek azonosak vagy különbözőek, lehet $-NH_2$ vagy $-NCO$ csoport -.

Azok a (II) és (III) általános képletű vegyületek, amelyek

$$R^2$$

$$|$$

képletében X jelentése $-N=C$ csoport, vagy Q^1 és Q^2 jelentése NH_2 csoport, az előzőekben felsorolt sókat képezhetnek. A továbbiakban, ha a (I), (II) és (III) képletű vegyületeket em-

lítjük, akkor azok minden esetben a sóikat is magukban foglalják.

A találmány szerinti reakció lényegében egy amin és egy izocianát reakciója. Ha a (II) általános képletű vegyület egy amin, a (III) képletű vegyület egy izocianát, és fordítva.

Ezt a reakciót általában megfelelő oldószer jelenlétében végzik. Oldószerként valamely következő inert oldószert alkalmazhatjuk: éterek, így például etil-éter, diizopropil-éter, dimetoxi-etán, tetrahidrofurán vagy dioxán, aromás szénhidrogének, így például benzol, toluol vagy xilol; éterek, így például metil-acetát vagy etil-acetát; ketonok, így például aceton vagy metil-etil-keton; piridin; N,N-dimetil-formamid. A reakciót általában 0 - 150 °C hőmérsékleten, előnyösen 15 és 120 °C közötti hőmérsékleten végezzük. A (II) vagy (III) általános képletű vegyületet, amelyek képletében Q^1 vagy Q^2 jelentése izocianát-csoport, általában 1 - 5 ekvivalens, előnyösen 1 - 3 ekvivalens mennyiségben alkalmazzuk olyan (III) illetve (II) általános képletekhez viszonyítva, amelyek képletében Q^2 vagy Q^1 jelentése aminocsoport. A reakcióidő általában 5 - 48 óra, előnyösen 15 perc és 20 óra közötti idő, bár a reakcióidő értéke jelentős mértékben függ a kiindulási anyagoktól, a felhasznált oldószertől és a reakcióhőmérséklettől.

A fentiek szerint előállított olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében az A, B vagy C gyűrűk alkoxi-csoport szubsztituenst hordoznak, ezeket a csoportokat kívánt esetben hidroxil-csoporttá alakítjuk bór-tribromiddal végzett

reakcióval. Ezt a reakciót általában oldószerben (például diklór-metán, kloroform, szén-tetraklorid, benzol vagy toluol) végezzük -20 és $+80$ °C közötti, előnyösen 0 és 30 °C közötti hőmérsékleten. A felhasznált bór-tribromid mennyisége $1 - 10$ ekvivalens, $1 - 5$ ekvivalens az alkoxicsoportokra számolva.

Ha a fentiek szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyület az A, B és C gyűrűk bármelyikén észterezett karboxi- vagy acil-oxi-csoportot tartalmaz, ezeket a csoportokat kívánt esetben karboxi- vagy hidroxilcsoporttá alakíthatjuk hidrolízissel. A hidrolízist általában alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxiddal, így például nátrium-hidroxiddal, kálium-hidroxiddal vagy bárium-hidroxiddal végezzük oldószer (például alkoholok, például metanol, etanol vagy propanol) jelenlétében. A reakcióhőmérséklet általában $0 - 100$ °C, előnyösen $20 - 80$ °C közötti érték.

Ha a (I) általános képletű vegyület az A, B és C gyűrűjén hidroxilcsoportot tartalmaz, ezt kívánt esetben a megfelelő alkoxi- vagy acil-oxi-csoporttá alakíthatjuk alkilezéssel vagy acilezéssel. Az alkilezést alkilezőszerrel, így például adott esetben szubsztituált alkil-halogeniddel (például klorid, bromid vagy jodid) vagy adott esetben szubsztituált alkil-szulfáttal vagy -szulfonáttal (például dimetil-szulfát, metánszulfonát, p-toluolszulfonát vagy benzolszulfonát) végezzük oldószerben (például metanol, etanol, propanol, dimetoxi-etán, dioxán, tetrahydrofurán, acetone vagy dimetil-formamid) bázis (például kálium-karbonát, nátrium-karbonát, kálium-hidroxid vagy nátrium-hidroxid) jelenlétében. A reakcióhőmérséklet ál-

talában -10 és $+100$ °C közötti, előnyösen $0 - 80$ °C közötti érték. Az alkilezőszer mennyisége általában $1 - 2$ ekvivalens, előnyösen $1 - 1,5$ ekvivalens a fenolos (I) általános képletű vegyületre számolva.

Az acilezést általában karbonsavval vagy annak valamely származékával végezzük. Ha reakcióképes származékot alkalmazunk, a reakciót általában oldószerben (például benzol, toluol, etil-éter, etil-acetát, kloroform, diklór-metán, dioxán, tetrahidrofurán, N,N-dimetil-formamid vagy piridin) végezzük, adott esetben megfelelő bázis (például nátrium-hidrogén-karbonát, kálium-hidrogén-karbonát, nátrium-karbonát, kálium-karbonát, nátrium-acetát, trietil-amin vagy piridin) jelenlétében, a reakció gyorsítása érdekében. A reakcióképes származék lehet például savanhidrid, vegyes savanhidrid vagy savhalogenid (például klorid vagy bromid). A reakcióhőmérséklet általában $0 - 150$ °C, előnyösen $10 - 100$ °C közötti érték.

A találmány szerinti eljárással nyert (I) általános képletű vegyületeket ismert módon izoláljuk, és tisztítjuk (például kondenzáció, oldószeres extrakció, oszlopkromatográfia, átkristályosítás, stb).

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek jelentős mértékben gátolják az acil-CoA : koleszterin-acil-transzferáz (ACAT) működését, akut toxicitásuk és ismételt adagolásakor fellépő toxicitásuk csekély.

Ismert, hogy az ACAT egy olyan enzim, amely a koleszterin hosszú szénláncú zsírsavakkal való észterezését befolyásolja a sejtekben, és igen fontos szerepet játszik a koleszterinnek a

vékonybélben keresztül való felszívódásában, valamint a koleszterin-észter sejtekben való felhalmozódásában. Ennek megfelelően az ACAT-gátlók gátolni képesek az étkezés révén koleszterin felszívódását a béltraktuson keresztül, csökkentik a vér koleszterinszintjét, csökkentik a koleszterin-észterek sejtekben való felhalmozódását, és így módon az atheroszklerotikus károsodásokat és megakadályozzák az atheroszklerózis kifejlődését.

A találmány szerinti eljárással nyert (I) általános képletű vegyületek előnyösen és biztonsággal alkalmazhatók magas koleszterin-szint, atheroszklerózis, valamint ezek által kiváltott betegségek, így például ischémiás szívbetegségek, így például miokardiális infarktus, agyi érbetegségek, így például agyi infarktus, agyi apoplexia kezelésére és megelőzésére emlősöknel (például egerek, patkányok, hörcsögök, nyulak, macskák, kutyák, lovak, marhák, juhok, majmok, valamint emberek).

A találmány oltalmi körébe tartozik az (I) általános képletű ACAT gátló hatású vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítási eljárása is. Ezek a gyógyszerkészítmények az (I) általános képletű vegyületeken kívül gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagot, hígítóanyagot vagy egyéb adalékanyagot tartalmaznak. A készítmények előállításánál bármely ismert hordozóanyagot, hígítóanyagot vagy adalékanyagot alkalmazunk. Előnyösen például laktózt, keményítőt, vizet alkalmazunk. Az ACAT gátló hatású gyógyszerkészítmények lehetnek orális adagolásra alkalmas készítmények, így például porok, granulátumok, tabletták vagy kapszulák vagy parenterális adago-

lású készítmények, így például injekciók. Ezeket a készítményeket ismert módon állítjuk elő. Az (I) általános képletű hatóanyagokat orálisan akkor adagoljuk, ha a koleszterin felszívódását kívánjuk megakadályozni. Az alkalmazott dózis általában függ a vegyület fajtájától, az adagolás módjától, a beteg állapotától és korától. Így például orális adagolás esetén felnőtt, túlzottan magas koleszterin-szintű betegeknek a napi dózis általában 0,005 - 50 mg, előnyösen 0,05 - 10 mg, még előnyösebben 0,2 - 4 mg testtömeg kg-onként, előnyösen általában 1 - 3 részre osztva.

A (II) általános képletnek megfelelő kiindulási vegyületeket ismert módon állítjuk elő az iparilag legelőnyösebb eljárás szerint, így például az A reakcióvázlat (A eljárás) szerint.

Az A reakcióvázlaton szereplő képletekben R^3 jelentése rövidszénláncú alkilcsoport, és a többi szubsztituens jelentése a fenti.

A (IV) általános képletű vegyületben R^3 jelentése 1 - 5 szénatomos alkilcsoport, így például metil-, etil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butyl- vagy terc-butyl-csoport.

Ennél az eljárásnál egy (IV) általános képletnek megfelelő kinolin-3-karbonsav-észtert az (V) képletnek megfelelő karbonsavvá hidrolizálunk, amelyet ezt követően azidálással és melegítéssel a (IIa) általános képletű 3-izocianát-származékká alakítunk. A (IV) általános képletű vegyület hidrolízisét általában alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxiddal (például nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid vagy bárium-hidroxid) végezzük oldó-

szer (például alkoholok, például metanol, etanol vagy propanol, éterek, például dioxán, tetrahydrofuran vagy dimetoxi-etán) jelenlétében, általában 0 - 100 °C, előnyösen 20 - 80 °C közötti hőmérsékleten. Az alkálifém-vegyületet általában 1-ekvivalens mennyiségben alkalmazzuk a (IV) általános képletű vegyületre számolva.

Az (V) általános képletű vegyület savaziddá való alakítását bármely ismert módon végezhetjük. Így például az (V) általános képletű vegyületet azidálhatjuk difenil-foszfóril-azid (DPPA) alkalmazásával. A reakciót általában inert oldószerben (például éterek, így például etil-éter, izopropil-éter, dimetoxi-etán, tetrahydrofuran vagy dioxán, aromás szénhidrogének, így például benzol, toluol vagy xilol, észterek, így például metil-acetát vagy etil-acetát, ketonok, így például acetón, vagy metil-etil-keton, továbbá piridin vagy N,N-dimetil-formamid) végezzük. A reakciót általában bázis, így például trietil-amin, tributil-amin, vagy N-metil-morfolin jelenlétében végezzük, általában 0 - 200 °C, előnyösen 10 - 100 °C közötti hőmérsékleten. A DPPA mennyisége általában 1 - 2 ekvivalens, előnyösen 1 - 1,5 ekvivalens az (V) általános képletű vegyületre számolva. Az így nyert savazid (IIa) általános képletű izocianáto-kinolin-vegyületté való alakítását izolálás nélkül melegítéssel végezzük, bár a savazidot izolálhatjuk és tisztíthatjuk is ismert módszerek szerint. Az átalakítást általában az azidáláshoz alkalmazott oldószerben végezzük. Az átalakítást melegítés közben, 60 - 200 °C, előnyösen 60 - 150 °C közötti hőmérsékleten végezzük. Az ily módon nyert (IIa)

általános képletű vegyületet ismert módon elválaszthatjuk, vagy közvetlenül alkalmazhatjuk az (I) általános képletű vegyületek előállítására, vagy felhasználhatjuk egy másik kiindulási vegyület, a (IIb) képletű amino/vegyület előállítására is.

Ennél a reakciónál a (IIa) általános képletű vegyületet (IIb) képletű vegyületté hidrolízissel végezzük. A hidrolízist általában bázis, például nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid vagy bárium-hidroxid jelenlétében végezzük oldószerben (például alkoholok, például metanol, etanol vagy propanol, éterek, így például dioxán, tetrahidrofurán vagy dimetoxi-etán, továbbá valamely fentiekben már említett egyéb oldószer). A reakcióhőmérséklet általában 0 - 150 °C, előnyösen 10 - 100 °C közötti érték, és a bázist 1-ekvivalens mennyiségben alkalmazzuk a (IIa) általános képletű vegyületre számolva.

A (IIb) általános képletű vegyületeket még előállíthatjuk például a 3 202 661 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint is.

A (IV) általános képletű vegyületet például a B reakcióvázlat szerint (B eljárás) állíthatjuk elő. A reakcióvázlaton szereplő vegyületek képletében a szubsztituens jelentése a fenti.

A (IV) általános képletű vegyületek előállítására szolgálnak még a C, D és E reakcióvázlatok szerinti C, D és E eljárások is. A reakcióvázlatokon feltüntetett képletekben R^{2a} jelentése rövidszénláncú alkilcsoport, R^{1a} jelentése rövidszénláncú alkilcsoport, Y jelentése lehasadó csoport, és a többi szubsztituens jelentése a fenti.

Az R^{1a} és R^{2a} rövidszénláncú alkilcsoportok jelentése ugyanaz lehet, mint amiket az előzőekben az R¹ és R² csoportoknál már említettünk. A lehasadó csoport lehet például halogénatom, például klór-, bróm- vagy jódatom, 1 - 4 szénatomos alkilszulfonil-oxi-, például metánszulfonil-oxi- vagy etánszulfonil-oxi-, 1 - 10 szénatomos arilszulfonil-oxi-, például benzolszulfonil-oxi- vagy p-toluolszulfonil-oxi- vagy 1 - 4 szénatomos alkoxi-szulfonil-oxi-, így például metoxi-szulfonil-oxi- vagy etoxi-szulfonil-oxi-csoport.

B eljárás

A (VI) általános képletű 2-amino-benzofenont először egy (VII) általános képletű malonsav-diészterrel vagy egy (VIII) általános képletű vegyülettel, majd egy bázissal reagáltatunk, amikor is a (IVa) általános képletű vegyületet nyerjük gyűrűzárással.

A (VI) általános képletű és a (VII) általános képletű vegyület reagáltatását általában oldószer nélkül, melegítés közben végezzük, előnyösen bázis, így például piperidin, pirrolidin vagy trietil-amin jelenlétében. A hőmérséklet általában 100 - 200 °C, előnyösen 130 - 170 °C közötti érték. A (VII) általános képletű vegyület mennyisége 1 - 5 ekvivalens, előnyösen 1 - 3 ekvivalens a (VI) általános képletű vegyületre számolva. A bázis mennyisége 0,1 - 1 ekvivalens a (VI) általános képletű vegyületre számolva.

A (VI) és (VIII) általános képletű vegyületek reagáltatását általában oldószerben (például éterek, így például etil-éter, dioxán, tetrahidrofurán vagy dimetoxi-etán, éterek, így

például metil-acetát, vagy etil-acetát, halogénezett szénhidrogének, így például diklór-metán vagy kloroform, aromás szénhidrogének, így például benzol vagy toluol, piridin vagy dime-til-formamid) végezzük, adott esetben bázis (például trietil-amin, piridin, kálium-karbonát, nátrium-karbonát, kálium-hidrogén-karbonát vagy nátrium-hidrogén-karbonát), és víz jelenlétében. A (VIII) általános képletű vegyületet általában 1 - 5 ekvivalens, előnyösen 1 - 2 ekvivalens mennyiségben használjuk a (VI) általános képletű vegyületre számolva. A bázis mennyisége általában 1 - 5 ekvivalens, előnyösen 1 - 2 ekvivalens a (VI) általános képletű vegyületre számolva. A reakcióhőmérséklet általában 0 - 100 °C, előnyösen 0 - 60 °C közötti érték. A reakciónál (XIV) általános képletű vegyületet nyerünk, amely képletben a szubsztituensek jelentése a fenti. A (XIV) általános képletű vegyületeket izolálás után vagy izolálás nélkül bázissal reagáltatva nyerjük gyűrűzárással a (IVa) általános képletű vegyületet. Ezt a reakciót általában oldószerben, például benzol, toluol, xilol, tetrahidrofurán, dioxán vagy dimetoxi-etán) végezzük. Bázisként például valamely következő vegyületet alkalmazhatunk: kálium-terc-butoxid, nátrium-metoxid, nátrium-etoxid, piperidin, pirrolidin, trietil-amin, 1,5-diazabiciklo[4.3.0]non-5-én (DBN), 1,8-diazabiciklo[5.4.0]-7-undecén (DBU) vagy 1,4-diazabiciklo[2.2.2]oktán (DABCO). A reakcióhőmérséklet általában 0 - 200 °C, előnyösen 20 - 150 °C közötti érték, de függ a felhasznált bázistól. A bázist általában 0,1 - 2, előnyösen 0,1 - 1,5 ekvivalens mennyiségben alkalmazzuk a (XIV) általános képletű vegyületre számolva. A

reakciót, a képződő víz eltávolítására, előnyösen a Dean-Stark-féle készülékben végezzük, ez a reakció gyorsítását is szolgálja.

C Eljárás

Ennél az eljárásnál egy (IX) általános képletű vegyületet egy (X) általános képletű acil-ecetsav-észterrel reagáltatunk, amikor is egy (IVb) általános képletű vegyületet nyerünk. A reakciót általában oldószerben (például alkoholok, például metanol, etanol vagy propanol, éterek, így például tetrahydrofurán, dioxán vagy dimetoxi-etán, szerves savak, így például hangyasav, ecetsav, vagy propionsav, dimetil-formamid vagy dimetil-szulfoxid) végezzük savas katalizátor (például ásványi savak, így például sósav, kénsav vagy foszforsav, szulfonsavak, így például metánszulfonsav, etánszulfonsav, kámforszulfonsav, benzolszulfonsav vagy toluolszulfonsav) jelenlétében. A reakcióhőmérséklet általában 10 - 200 °C, előnyösen 20 - 150 °C. A (X) általános képletű vegyületet általában 1 - 10 ekvivalens, előnyösen 1 - 3 ekvivalens mennyiségben alkalmazzuk a (IX) általános képletű vegyületre számolva. A savkatalizátor mennyisége általában 0,01 - 2 ekvivalens, előnyösen 0,01 - 1 ekvivalens a (IX) általános képletű vegyületre számolva.

D Eljárás

Ennél az eljárásnál egy (IVc) általános képletű vegyületet egy (XI) általános képletű vegyülettel alkilezünk, amikor is egy (IVd) általános képletű N-alkil-vegyületet és/vagy egy (IVe) általános képletű O-alkil-vegyületet nyerünk. A reakciót általában oldószerben (például alkoholok, így például metanol

vagy etanol, éterek, így például tetrahydrofuran, dioxán vagy dimetoxi-etán, dimetil-formamid vagy dimetil-szulfid) végezzük bázis jelenlétében (például nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, nátrium-metoxid, nátrium-etoxid, kálium-terc-butoxid, nátrium-amid, kálium-karbonát vagy nátrium-karbonát). A reakciónál úgy járunk el, hogy a bázist a (IVc) általános képletű vegyület oldatához adagoljuk, amikor is a megfelelő sót nyerjük, amelyet ezután a (XI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk. A reakciót végezhetjük úgy is, hogy a bázist és a (XI) általános képletű vegyületet egyidejűleg adagoljuk a (IVc) általános képletű vegyülethez. Általában a reakciótermék a (IVd) és (IVe) általános képletű vegyületek keveréke, amelyeket átkristályosítással vagy kromatográfiával választhatunk el egymástól. Tehát vagy a (IVd) vagy a (IVe) általános képletű vegyületeket nyerjük túlnyomórészt, függően a (IVc) általános képletű vegyület fajtájától, valamint a reakciókörülményektől. A reakcióhőmérséklet általában 0 - 150 °C, előnyösen 10 - 60 °C közötti érték. A bázis és a (XI) általános képletű vegyület mennyisége egyaránt 1 - 3 ekvivalens, előnyösen 1 - 1,5 ekvivalens a (IVc) általános képletű vegyületre számolva. A (IVe) általános képletű vegyületet előállíthatjuk a (IVc) általános képletű vegyület klórozásával és a kapott vegyület (XII) általános képletű alkohollal való reagáltatásával is. Klórozószerként például tionil-kloridot, foszfor-oxi-kloridot, foszfor-trikloridot vagy foszfor-pentakloridot alkalmazunk, előnyösen foszfor-oxi-kloridot használunk. A klórozást általában 50 - 150 °C, előnyösen 70 - 120 °C közötti hőmérsékleten,

oldószer nélkül végezzük. Végezhetjük azonban a reakciót inert oldószerben is (például kloroform, benzol, toluol vagy xilol), amikoris kívánt esetben a reakció gyorsítására piridint vagy N,N-dimetil-formamidot is alkalmazunk. A klórozószer mennyisége általában 1 - 50, előnyösen 1 - 20 ekvivalens a (IVc) általános képletű vegyületre számolva. A kapott (XI) általános képletű vegyületet izolálhatjuk és tisztíthatjuk, de közvetlenül is reagáltathatjuk a (XII) általános képletű vegyülettel, amikoris (IVe) általános képletű vegyületet nyerünk. A (XI) és (XII) általános képletű vegyületek reagáltatását előnyösen bázis (például R^1aOH fémmel képzett alkoxidja) jelenlétében végezzük. Az ilyen alkoxidok képzésére előnyösen nátriumot vagy káliumot alkalmazunk. A fém-alkoxid mennyisége általában 1 - 5 ekvivalens, előnyösen 1 - 3 ekvivalens a (XI) általános képletű vegyületre számolva. A reakcióhőmérséklet általában 20 - 120 °C, előnyösen 50 - 100 °C. A (XII) általános képletű vegyületet magát is alkalmazhatjuk oldószerként.

E eljárás

Ennél az eljárásnál (IVe) általános képletű vegyületet állítunk elő egy (IVc) és egy (XIII) általános képletű trialkil-oxónium-fluoro-borát reagáltatásával. A reakciót általában oldószerben (diklór-metán vagy kloroform) végezzük 0 - 60 °C, előnyösen 15 - 40 °C közötti hőmérsékleten. A (XIII) általános képletű vegyület mennyisége általában 1 - 10 mól, előnyösen 1 - 3 mól a (IVc) képletű vegyületre számolva.

Hatástani példák

A (I) általános képletű vegyületek, valamint sói gyógyászati hatását a következő példákkal illusztráljuk.

1. Acil-CoA: koleszterin acil-transzferáz (ACAT) gátló hatás**Eljárás**

Az ACAT enzimet Heider és munkatársai módszere szerint állítottuk elő [Journal of Lipid Research, 24, 1127 (1982)] 20 órán át éheztetett, 6 hetes, hím Sprague-Dawley patkányok vékonybeléből származó nyálkahártya mikroszóma frakcióból.

Az ACAT aktivitást Helgerud és munkatársai módszere alapján számoltuk [Journal of Lipid Research, 22, 271 (1981)], oly módon, hogy mértük a jelzett koleszteril-észtert, amely [1-¹⁴C] oleoil-CoA és endogén koleszterinből képződött.

Kapott eredmények

A következő I. táblázatban összefoglaljuk a gátlási százalékos értékeket a jelzett koleszteril-észter képződésére vonatkozóan 10^{-6} mól vizsgálandó vegyületek adagolása esetén. Ezek az értékek jellemzőek az ACAT gátló aktivitásra. Ugyancsak ebben a táblázatban foglaljuk össze az 50 %-os gátlási koncentráció értékeket (IC₅₀), amelyeket a gátlási százalék és a különböző koncentrációk segítségével felvett görbe alapján határoztunk meg.

I. Táblázat

Vizsgálati vegyület	ACAT gátlás mértéke (%)	IC ₅₀ (M)
1	96.8	
2	99.2	1.6 x 10 ⁻⁸
3	98.7	6.4 x 10 ⁻⁹
4	97.1	
5	98.2	1.8 x 10 ⁻⁸
6	97.9	
7	77.9	
9	89.6	
10	97.6	7.8 x 10 ⁻⁸
11	96.6	
12	95.9	
13	85.4	
15	90.1	
17	96.5	2.5 x 10 ⁻⁸
18	99.2	1.2 x 10 ⁻⁸
19	97.8	3.7 x 10 ⁻⁸
20	96.1	3.5 x 10 ⁻⁸
21	99.4	1.7 x 10 ⁻⁸
22	99.0	3.7 x 10 ⁻⁸
23	99.0	4.1 x 10 ⁻⁸
24	99.2	9.3 x 10 ⁻⁹

A fenti táblázati adatokból látható, hogy a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű kinolin-származékok, valamint sóik kiváló ACAT gátló hatással rendelkeznek.

2. Plazma koleszterin csökkentő hatás koleszterinnel táplált patkányok esetében

Eljárás

7-hetes, hím Sprague-Dawley patkányoknak 1 % koleszterin-tartalmú étert adagoltunk, amely 0,5 % kⁱⁿőlsavat, 5 % olívaolajat és 0,0003 % vizsgálandó vegyületet tartalmazott. Az adagolást 7 napon át végeztük, majd 8:30 - 10:00 időben vérmintát vettünk, és enzimátikus úton meghatároztuk a plazma koleszterin szintjét. A vizsgálandó vegyületek mennyiségét a patkányok által elfogyasztott étel mennyisége alapján számoltuk.

Eredmények

A vizsgálati eredményeket a következő II. táblázatban foglaljuk össze. Ezek az adatok egyértelműen bizonyítják, hogy a vizsgált vegyületek jelentős mértékben csökkentik a koleszterinnel táplált patkányoknál a plazma koleszterin-szintjét.

II. Táblázat

Vizsgált vegyület száma	Dózis (mg/kg/nap)	Szérum kolesz- terin (mg/dl)
Kontroll	0	195 ± 32
3	0,27 ± 0,02	129 ± 19*
24	0,24 ± 0,03	113 ± 41*

A közölt adatok átlagértékek ± standard eltérés.

*p < 0,05 (t - vizsgált illetve kontroll csoport)

A következő példákkal a találmány szerinti eljárást közelebbről illusztráljuk a korlátozás szándéka nélkül.

A példákban, valamint a referencia példákban az oszlop-kromatografálásnál az eluálást TLC (vékonyrétegkromatográfia) segítségével ellenőriztük. A TLC megfigyelést Merck gyártmányú 60F₂₅₄ típusú szilikagélen végeztük azonos oldószerrel, mint amivel az oszlop-kromatografálásnál az eluálást végeztük. A detektálást UV detektorral végeztük. Az oszlop-kromatografálásnál szilikagél 60 (Merck gyártmány) típusú töltetet alkalmaztunk.

A példáknál a szobahőmérséklet jelentése 15 - 20 °C.

1. Példa

348 mg 6-klór-4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-kinolin-3-karbonsavat és 330 mg difenil-foszforil-azidot

feloldunk 4 ml benzolban, és cseppenként hozzáadagolunk keverés közben 0,14 ml trietil-amint. A kapott keveréket szobahőmérsékleten 20 percen át, és visszafolyatás közben 30 percen át keverjük, amikor is B oldatot nyerünk. Ehhez az oldathoz 0,12 ml 2,4-difluor-anilint adagolunk hűtés közben, és szobahőmérsékleten 30 percen át, majd visszafolyatás közben 2 órán át keverjük. Az oldatot ezután mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és betöményítjük. A visszamaradó anyagot kikristályosítva 367 mg N-[6-klór-4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-8-kinolil]-N'-(2,4-difluor-fenil)-karbamidot nyerünk, 77,4 %-os kitermeléssel. Etanolból való átkristályosítás után szintelen prizmás kristályos anyagot nyerünk, op.: 204 - 206 °C.

Elemanalízis a $C_{23}H_{25}Cl_2F_2N_3O_2$ képletű vegyületre:

számított: C % = 58,25, H % = 3,19, N % = 8,86;

mért: C % = 58,54, H % = 3,06, N % = 8,90.

A fentiekhez hasonlóan eljárva állítjuk elő a következő 2-13. példa szerinti vegyületeket is.

2. Példa

N-[6-klór-4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-1-metil]-2-oxo-3-kinolil]-N'-(2-izopropil-6-metil-fenil)-karbamid

Kitermelés: 96,5 %.

Op.: 148 - 150 °C (etil-éterből átkristályosítva)

Elemanalízis a $C_{27}H_{25}Cl_2N_3O_2$ képletű vegyületre:

számított: C % = 65,59, H % = 5,10, N % = 8,50;

mért: C % = 65,58, H % = 5,11, N % = 8,49.

3. Példa

N-[4-(2-klór-fenil)-1,6,7-trimetil-1,2-dihidro-2-oxo-3-kinolil]-N'-(2,4-difluor-fenil)-karbamid

Kitermelés: 50,3 %.

Op.: 242 - 244 °C (etanol/kloroformból átkristályosítva)

Elemanalízis a $C_{25}H_{20}ClF_2N_2O_2$ képletű vegyületre:

számított: C % = 64,17, H % = 4,31, N % = 8,98;

mért: C % = 64,14, H % = 4,26, N % = 8,85.

4. Példa

N-[4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-1,6,8-trimetil-2-oxo-3-kinolil]-N'-(2,4-difluor-fenil)-karbamid

Kitermelés: 66,4 %

Op.: 225 - 227 °C (acetonból átkristályosítva)

Elemanalízis a $C_{25}H_{20}ClF_2N_2O_2$ képletű vegyületre:

számított: C % = 64,17, H % = 4,31, N % = 8,98;

mért: C % = 64,22, H % = 4,32, N % = 8,99.

5. Példa

N-[4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-1,6,8-trimetil-2-oxo-3-kinolil]-N'-(2-izopropil-6-metil-fenil)-karbamid

Kitermelés: 63,9 %

Op.: 203 - 204 °C (etil-acetát - hexánból)

Elemanalízis a $C_{29}H_{30}ClN_2O_2$ képletű vegyületre:

számított: C % = 71,37, H % = 6,20, N % = 8,61;

mért: C % = 71,66, H % = 6,46, N % = 8,49.

6. Példa

**N-[4-(2-klór-fenil)-1-etil-1,2-dihidro-6,8-dimetil-
-2-oxo-3-kinolil]-N'-(2,4-difluor-fenil)-karbamid**

Kitermelés: 65,4 %

Op.: 186 - 188 °C (etanolból)

Elemanalízis a $C_{26}H_{22}ClF_2N_2O_2$ képletű vegyületre:

számított: C % = 64,80, H % = 4,60, N % = 8,72;

mért: C % = 65,09, H % = 4,58, N % = 8,44.

7. Példa

**N-(6-klór-1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-4-fenil-3-kinolil)-
-N'-(2,4-difluor-fenil)-karbamid**

Kitermelés: 66,2 %

Op.: 204 - 206 °C (etanolból)

Elemanalízis a $C_{23}H_{16}ClF_2N_2O_2$ képletű vegyületre:

számított: C % = 62,81, H % = 3,67, N % = 9,55;

mért: C % = 62,67, H % = 3,63, N % = 9,66.

8. Példa

**N-(6-klór-2-etoxi-4-fenil-3-kinolil)-N'-(2,4-difluor-
-fenil)-karbamid**

Kitermelés: 61,0 %

Op.: 238 - 239 °C (acetonból)

Elemanalízis a $C_{24}H_{18}ClF_2N_2O_2$ képletű vegyületre:

számított: C % = 63,51, H % = 4,00, N % = 9,26;

mért: C % = 63,59, H % = 3,89, N % = 9,17.

9. Példa

N-[6-klór-4-(2-klór-fenil)-2-metoxi-3-kinolil]-N'-(2,4-difluor-fenil)-karbamid (1/2 etanol-szolvát)

Kitermelés: 80,1 %

Op.: 217 - 218 °C (etanolból)

Elemanalízis a $C_{23}H_{15}ClF_2N_2O_2 \cdot 1/2 C_6H_6O$ képletű vegyületre:

számított: C % = 57,96, H % = 3,65, N % = 8,45;

mért: C % = 57,72, H % = 3,85, N % = 8,21.

10. Példa

N-(2,4-difluor-fenil)-N'-(1,2-dihidro-1,6,7-trimetil-4-(2-metil-fenil)-2-oxo-3-kinolil]-karbamid

Kitermelés: 79,4 %

Op.: 225 - 226 °C (acetonból)

Elemanalízis a $C_{26}H_{23}F_2N_2O_2$ képletű vegyületre:

számított: C % = 69,79, H % = 5,18, N % = 9,39;

mért: C % = 69,74, H % = 5,10, N % = 9,36.

11. Példa

N-(2,4-difluor-fenil)-N'-[1,2-dihidro-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-1,6-dimetil-2-oxo-3-kinolil]-karbamid

Kitermelés: 83,3 %

Op.: 231 - 233 °C (acetonból)

Elemanalízis a $C_{26}H_{23}F_2N_2O_4$ képletű vegyületre:

számított: C % = 65,13, H % = 4,83, N % = 8,76;

mért: C % = 65,22, H % = 4,80, N % = 8,77.

12. Példa

N-[4-(2-klór-fenil)-2-metoxi-6,8-dimetil-3-kinolil]-N'-(2,4-difluor-fenil)-karbamid

Kitermelés: 89,5 %

Op.: 231 - 232 °C (acetonból)

Elemanalízis a $C_{25}H_{20}ClF_2N_2O_2$ képletű vegyületre:

számított: C % = 64,17, H % = 4,31, N % = 8,98;

mért: C % = 63,98, H % = 4,31, N % = 8,88.

13. Példa

N-[4-(2-klór-fenil)-2,6,8-trimetil-3-kinolil]-N'-(2,4-difluor-fenil)-karbamid

Kitermelés: 86,9 %

Op.: 234 - 235 °C (acetonból)

Elemanalízis a $C_{25}H_{20}ClF_2N_2O_2$ képletű vegyületre:

számított: C % = 66,45, H % = 4,46, N % = 9,30;

mért: C % = 66,43, H % = 4,50, N % = 9,23.

14. Példa

160 mg 3-amino-6-klór-4-fenil-2(1H)-kinolint elkeverünk 0,09 ml 2,4-difluor-fenil-izocianáttal és 2 ml vízmentes tetrahidrofuránnal és egy éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A kiváló kristályos anyagot elválasztjuk, vizet tartalmazó dimetil-formamidból átkristályosítjuk, amikor is 185 mg (73,4 %) N-(6-klór-1,2-dihidro-2-oxo-4-fenil-3-kinolil)-N'-(2,4-difluor-fenil)-karbamidot nyerünk szintelen tűkristályos anyag formájában, op.: 222 - 224 °C.

Elemanalízis a $C_{22}H_{14}ClF_2N_3O_2$ képletű vegyületre:

számított: C % = 62,05, H % = 3,31, N % = 9,87;

mért: C % = 62,02, H % = 3,26, N % = 9,78.

15. Példa

672 mg 4-acetoxi-3,5-dimetoxi-benzoosavat elkeverünk 990 mg difenil-foszforil-aziddal és 15 ml benzollal, és cseppenként hozzáadunk 0,42 ml trietil-amint keverés közben. A kapott keveréket ezután szobahőmérsékleten 20 percen át, majd visszafolyatás közben 30 percen át keverjük, amikor is 4-acetoxi-3,5-dimetoxi-fenil-izocianát benzolos oldatát nyerjük. Ehhez ezután 624 mg 4-amino-4-(2-klór-fenil)-1,6,7-trimetil-2(1H)-kinolint adagolunk, és a reakciókeveréket 2,5 órán át visszafolyatás közben melegítjük, majd vízzel, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, vízzel, hígított sósavval, majd ismételten vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és betöményítjük. A visszamaradó anyagot etanol - izopropil-éter elegyből átkristályosítjuk, amikor is 840 mg (76,4 %) N-(4-acetoxi-3,5-dimetoxi-fenil)-N'-[4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-1,6,7-tttrimetil-2-oxo-3-kinolil]-karbamidot nyerünk. Ismételt aceton/izopropil-éterből végzett átkristályosítással szintelen tűkristályos anyagot nyerünk, op.: 233 - 234 °C.

Elemanalízis a $C_{29}H_{28}ClN_3O_6$ képletű vegyületre:

számított: C % = 63,33, H % = 5,13, N % = 7,64;

mért: C % = 63,43, H % = 5,19, N % = 7,56.

16. Példa

0,35 mg, N-(2,4-difluor-fenil)-N'-[1,2-dihidro-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-1,6-dimetil-2-oxo-3-kinolil]-karbamidot feloldunk 10 ml diklór-metánban, és hozzácsepegtetünk 1 ml 1:2 arányú bórtribromid-diklór-metán elegyet jég-hűtés és keverés közben. A kapott keveréket 1 órán át még jég-hűtés mellett keverjük, majd jeges vízbe öntjük, a keveréket etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és betöményítjük. Ekkor kristályos anyag formájában N-(2,4-difluor-fenil)-N'-[1,2-dihidro-4-(3,4-dihidroxi-fenil)-1,6-dimetil-2-oxo-3-kinolil]-karbamidot nyerünk, amelyet etanolból átkristályosítva 0,25 g (75,4 %) cím szerinti vegyületet nyerünk szintelen tűkristályos anyag formájában.

Op.: 204 - 205 °C.

Elemanalízis a $C_{24}H_{19}F_3N_3O_4$ képletű vegyületre:

számított: C % = 63,86, H % = 4,24, N % = 9,31;

mért: C % = 63,59, H % = 4,19, N % = 9,24.

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a következő 17-24. példa szerinti vegyületeket is.

17. Példa

N-[4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-6-etil-1-metil-2-oxo-3-kinolil]-N'-(2,4-difluor-fenil)-karbamid

Kitermelés: 84,6 %

Op.: 192 - 195 °C (etanol - hexán)

Elemanalízis a $C_{25}H_{20}ClF_2N_3O_3$ képletű vegyületre:

számított: C % = 64,17, H % = 4,31, N % = 8,98;

mért: C % = 64,40, H % = 4,29, N % = 8,70.

18. Példa

N-[4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-6-etil-1-metil-2-oxo-3-kinolil]-N'-(2-izopropil-6-metil-fenil)-karbamid

Kitermelés: 88,7 %

Op.: 198 - 199 °C (etanolból)

Elemanalízis a $C_{29}H_{30}ClN_3O_2$ képletű vegyületre:

számított: C % = 71,37, H % = 6,20, N % = 8,61;

mért: C % = 71,57, H % = 6,30, N % = 8,57.

19. Példa

N-[4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-6-izopropil-1-metil-2-oxo-3-kinolil]-N'-(2,4-difluor-fenil)-karbamid (1/3 hexán oldat)

Kitermelés: 70,6 %

Op.: 152 - 156 °C (etanol - hexánból)

Elemanalízis a $C_{25}H_{20}ClF_2N_3O \cdot 1/3 C_6H_{14}$ képletű vegyületre:

számított: C % = 65,91, H % = 5,19, N % = 8,23;

mért: C % = 66,09, H % = 5,26, N % = 8,27.

20. Példa

N-[6-klór-1,2-dihidro-1-metil-4-(2-metil-fenil)-2-oxo-3-kinolil]-N'-(2,4-difluor-fenil)-karbamid

Kitermelés: 85, %

Op.: 163 - 165 °C (etanol - hexánból)

Elemanalízis a $C_{24}H_{18}ClF_2N_3O$ képletű vegyületre:

számított: C % = 63,51, H % = 4,00, N % = 9,26;

mért: C % = 63,73, H % = 4,23, N % = 8,94.

21. Példa

N-[6-klór-1,2-dihidro-1-metil-4-(2-metil-fenil)-2-oxo-3-kinolil]-N'-(2-izopropil-6-metil-fenil)-karbamid

Kitermelés: 83,5 %

Op.: 195 - 196 °C (etanol - hexánból)

Elemanalízis a $C_{28}H_{28}ClN_3O_2$ képletű vegyületre:

számított: C % = 70,95, H % = 5,95, N % = 8,86;

mért: C % = 70,95, H % = 6,14, N % = 8,67.

22. Példa

N-[1,2-dihidro-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-1,6-dimetil-3-kinolil]-N'-(2-izopropil-6-metil-fenil)-karbamid

Kitermelés: 90,6 %

Op.: 190 - 193 °C (etanol/izopropil-éterből)

Elemanalízis a $C_{30}H_{33}N_3O_4$ képletű vegyületre:

számított: C % = 72,12, H % = 6,66, N % = 8,41;

mért: C % = 72,17, H % = 7,00, N % = 8,07.

23. Példa

N-[6-klór-1,2-dihidro-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-1-metil-3-kinolil]-N'-(2-izopropil-6-metil-fenil)-karbamid

(1/2 hidrát):

Kitermelés: 77,5 %

Op.: 200 - 201 °C (etanolból)

Elemanalízis a $C_{29}H_{30}ClN_3O_4 \cdot 1/2 H_2O$ képletű vegyületre:

számított: C % = 65,84, H % = 5,91, N % = 7,94;

mért: C % = 65,99, H % = 5,86, N % = 7,91.

24. Példa

**N-[7-klór-1,2-dihidro-4-(2-metil-fenil)-1,6-dimetil-
-2-oxo-3-kinolil]-N'-(2,4-difluor-fenil)-karbamid**

Kitermelés: 93,1 %

Op.: 227 - 229 °C (etanol/kloroformból)

Elemanalízis a $C_{25}H_{20}ClF_2N_3O_2$ képletű vegyületre:

számított: C % = 64,17, H % = 4,31, N % = 8,98;

mért: C % = 63,91, H % = 4,54, N % = 9,16.

25. Példa

156 mg 3-amino-4-(2-klór-fenil)-1,6,7-trimetil-2(1H)-kino-
lint elkeverünk 115 mg 4-klór-fenil-izocianáttal és 4 ml ben-
zollal, és 1,5 órán át visszafolytatás közben melegítjük, majd az
oldószert desztillációval eltávolítjuk. A visszamaradó kristá-
lyos anyagot szűrjük, izopropil-éterrel mossuk, amikor is 188 mg
(80,7 %) N-(4-klór-fenil)-N'-[4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-
-1,6,7-trimetil-2-oxo-3-kinolil]-karbamidot nyerünk, amelyet
aceton/hexán elegyből átkristályosítunk. Op.. 207 - 209 °C.

Elemanalízis a $C_{25}H_{21}ClN_3O_2$ képletű vegyületre:

számított: C % = 64,39, H % = 4,54, N % = 9,01;

mért: C % = 64,11, H % = 4,54, N % = 8,86.

A 25. példában leírtak szerint állítjuk elő a következő 26-
29. példák szerinti vegyületeket is.

26. Példa

**N-[4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-1,6,7-trimetil-2-oxo-3-
-kinolil]-N'-(3-trifluor-metil-fenil)-karbamid**

Kitermelés: 88,8 %

Op.: 175 - 176 °C (etanolból)

Elemanalízis a $C_{26}H_{21}ClFN_3O_2$ képletű vegyületre:

számított: C % = 62,47, H % = 4,23, N % = 8,41;

mért: C % = 62,36, H % = 4,28, N % = 8,37.

27. Példa

N-[4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-1,6,7-trimetil-2-oxo-3-kinolil]-N'-fenil-karbamid

Kitermelés: 41,4 %

Op.: 218 - 219 °C (acetonból)

Elemanalízis a $C_{26}H_{22}ClN_3O_2$ képletű vegyületre:

számított: C % = 69,52, H % = 5,13, N % = 9,73;

mért: C % = 69,50, H % = 5,20, N % = 9,72.

28. Példa

N-[4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-1,6,7-trimetil-2-oxo-3-kinolil]-N'-(3-metil-fenil)-karbamid

Kitermelés: 73,0 %

Op.: 210 - 211 °C (acetonból)

Elemanalízis a $C_{26}H_{24}ClN_3O_2$ képletű vegyületre:

számított: C % = 70,03, H % = 5,42, N % = 9,42;

mért: C % = 69,86, H % = 5,67, N % = 9,35.

29. Példa

N-[4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-1,6,7-trimetil-2-oxo-3-kinolil]-N'-(3-nitro-fenil)-karbamid

Kitermelés: 73,5 %

Op.: 190 - 192 °C (acetonból)

Elemanalízis a $C_{25}H_{24}ClN_4O_4$ képletű vegyületre:

számított: C % = 62,96, H % = 4,44, N % = 11,75;

mért: C % = 62,82, H % = 4,35, N % = 11,65.

Az 1. példában leírtak szerint állítjuk elő a következő 30-33. példában leírtak szerinti vegyületeket.

30. Példa

N-(3-klór-fenil)-N'-[4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-1,6,7-trimetil-2-oxo-3-kinolil]-karbamid (1/2 etanol szolvát)

Kitermelés: 78,7 %

Op.: 208 - 210 °C (etanolból)

Elemanalízis a $C_{25}H_{21}ClN_2O_2 \cdot 1/2 C_2H_6O$ képletű vegyületre:

számított: C % = 63,81, H % = 4,94, N % = 8,59;

mért: C % = 63,93, H % = 4,95, N % = 8,62.

31. Példa

N-[4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-6-izopropil-1-metil-2-oxo-3-kinolil]-N'-(3-trifluor-metil-fenil)-karbamid

Kitermelés: 78,1 %

Op.: 209 - 210 °C (aceton/hexánból)

Elemanalízis a $C_{27}H_{23}ClF_3N_2O_2$ képletű vegyületre:

számított: C % = 63,10, H % = 4,51, N % = 8,81;

mért: C % = 63,40, H % = 4,55, N % = 8,12.

32. Példa

N-[4-(2-klór-fenil)-2,6,8-trimetil-3-kinolil]-N'-(3-trifluor-metil-fenil)-karbamid

Kitermelés: 87,6 %

Op.: 146 - 147 °C (aceton/hexánból)

Elemanalízis a $C_{26}H_{21}ClF_3N_2O_2$ képletű vegyületre:

számított: C % = 64,53, H % = 4,37, N % = 8,68;

mért: C % = 64,75, H % = 4,24, N % = 8,67.

33. Példa

**N-[4-(2-klór-fenil)-2-metoxi-6,8-dimetil-3-kinolil]-N'-
(3-trifluor-metil-fenil)-karbamid**

Kitermelés: 91,4 %

Op.: 151 - 153 °C (aceton/hexánból)

Elemanalízis a $C_{26}H_{21}ClF_3N_3O_2$ képletű vegyületre:

számított: C % = 62,47, H % = 4,23, N % = 8,41;

mért: C % = 62,64, H % = 4,64, N % = 8,10.

1. Referencia példa

3,99 g 2-amino-5,2'-diklór-benzofenont elkeverünk 3,6 g dietil-malonáttal és 0,3 ml piperidinnel és 170 °C hőmérsékleten 15 órán át keverjük. Ezután lehűtjük, a reakciókeverékhez etanolt adagolunk, amikoris 3,6 g (66,3 %) etil-6-klór-4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro)-2-oxo-3-kinolin-karboxilátot nyerünk. A kapott anyagot etanol/kloroform elegyből átkristályosítva szintelen prizmás kristályos anyagot nyerünk.

Op.: 223 - 224 °C.

Elemanalízis a $C_{18}H_{13}Cl_2NO_3$ képletű vegyületre:

számított: C % = 59,69, H % = 3,62, N % = 3,87;

mért: C % = 59,75, H % = 3,62, N % = 3,92.

2. Referencia példa

1,81 g 6-klór-4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-2-oxo-3-kinolin-karboxilátot elkeverünk 0,7 g kálium-karbonáttal és 20 ml N,N-dimetil-formamiddal és cseppenként 0,37 g metil-jodidot adagolunk hozzá keverés közben. A keverést 2,5 órán át folytatjuk, majd vízzel hígítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumokat vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és az

oldószeret desztillációval eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot izopropil-éterből kristályosítjuk, amikor is etil-6-klór-4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-3-kinolin-karboxilátot nyerünk, amelyet etanolból átkristályosítunk, szintelen prizmás kristályos anyagot nyerünk, op.: 139 - 140 °C.

Elemanalízis a $C_{18}H_{15}Cl_2NO_3$ képletű vegyületre:

számított: C % = 60,66, H % = 4,02, N % = 3,72;

mért: C % = 60,65, H % = 4,00, N % = 3,72.

3. Referencia példa

1,3 g etil-6-klór-4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-1-metil-2-oxokinolin-3-karboxilátot elkeverünk 6 ml etanollal és 0,6 g kálium-hidroxiddal és 15 percen át visszafolytatás közben melegítjük, majd vízzel hígítjuk, 2 n sósavval megsavanyítjuk, a kiváló kristályos anyagot elválasztjuk, etanolból átkristályosítjuk, amikor is 1,2 g (85 %) 6-klór-4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-3-kinolin-karbonsavat nyerünk szintelen lemezes anyag formájában, op.: 197 - 198 °C.

Elemanalízis a $C_{17}H_{11}Cl_2NO_3$ képletű vegyületre:

számított: C % = 58,64, H % = 3,18, N % = 4,02;

mért: C % = 58,66, H % = 3,10, N % = 4,02.

4. Referencia példa

4 g 2-amino-2'-klór-4,5-dimetil-benzofenont elkeverünk 4,3 ml trietil-aminnal és 80 ml etil-acetáttal és cseppenként jég-hűtés és keverés közben hozzáadunk 3,77 g metil-malonil-kloridot. A keverést még 1 órán át folytatjuk jég-hűtés mellett, majd a keveréket vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és az oldószeret desztillációval eltávolítjuk. Az olajos anyagot 60

ml toluolban oldjuk, majd hozzáadunk 0,4 ml piperidint, és a kapott oldatot 1 órán át Dean Stark készülékben kezeljük a víz eltávolítására. Ezután az oldatot vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és betöményítjük, amikor is 4,4 g (83,7 %) 4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-6,7-dimetil-2-oxo-3-kinolin-karboxilátot nyerünk, amelyet etanol/kloroform elegyből átkristályosítva szintelen prizmás anyagot nyerünk.

Op.: 288 - 289 °C.

Elemanalízis a $C_{19}H_{16}ClNO_3$ képletű vegyületre:

számított: C % = 66,77, H % = 4,72, N % = 4,10;

mért: C % = 66,52, H % = 4,62, N % = 4,05.

5. Referencia példa

A 2. példában leírtak szerint metil-4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-6,7-dimetil-2-oxo-3-kinolin-karboxilátot metilezünk, amikor is metil-4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-1,6,7-trimetil-2-oxo-3-kinolin-karboxilátot nyerünk.

Kiteremelés: 80,3 %.

Op.: 202 - 203 °C (etanolból).

Elemanalízis a $C_{20}H_{18}ClNO_3$ képletű vegyületre:

számított: C % = 67,51, H % = 5,10, N % = 3,94;

mért: C % = 67,65, H % = 5,08, N % = 3,85.

6. Referencia példa

A 3. referencia példában leírtak szerint metil-4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-1,6,7-trimetil-2-oxo-3-kinolin-karboxilátot hidrolizálunk, amikor is 4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-1,6,7-trimetil-2-oxo-3-kinolin-karbonsavat nyerünk.

Kiteremelés: 93,8 %

Op.: 251 - 252 °C (kloroform/etanolból).

Elemanalízis a $C_{19}H_{16}ClNO_3$ képletű vegyületre:

számított: C % = 66,77, H % = 4,72, N % = 4,10;

mért: C % = 67,00, H % = 4,68, N % = 4,10.

7. Referencia példa

5,0 g 2'-klór-3,5-dimetil-2-metil-amino-benzofenont elkeverünk 7,8 ml trietil-aminnal és 100 ml etil-acetáttal, és cseppenként hozzáadagolunk 6,7 g metil-malonil-kloridot jéghűtés és keverés közben, és a keverést még 1,5 órán át folytatjuk.

A keveréket ezután vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és az oldószert desztillációval eltávolítjuk. A visszamaradó olajos anyagot 50 ml tetrahidrofuránban oldjuk, hozzáadunk 2,3 g kálium-terc-butoxidot kis részletekben jéghűtés és keverés közben, és a keverést még 30 percen át jéghűtés mellett folytatjuk. Ezután 10 ml 2 n sósavat adagolunk, a keverést vízzel hígítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szilikagélen kromatografáljuk (benzol/aceton = 4:1), amikor is 3,85 g (59,2 %) 4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-1,6,8-trimetil-2-oxo-3-kinolin-karboxilátot nyerünk. Etanolból való átkristályosítás után szintelen prizmás kristályos anyagot nyerünk.

Op.: 128 - 129 °C.

Elemanalízis a $C_{20}H_{18}ClNO_3$ képletű vegyületre:

számított: C % = 67,51, H % = 5,10, N % = 3,94;

mért: C % = 67,37, H % = 5,07, N % = 3,92.

8. Referencia példa

A 3. referencia példában leírtak szerint metil-4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-1,6,8-trimetil-2-oxo-3-kinolin-karboxilátot hidrolizálunk, amikor is 4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-1,6,8-trimetil-2-oxo-3-kinolin-karbonsavat nyerünk.

Kitermelés: 76,5 %.

Op.: 162 - 163 °C (etanolból).

Elemanalízis a $C_{19}H_{16}ClNO_3$ képletű vegyületre:

számított: C % = 66,77, H % = 4,72, N % = 4,10;

mért: C % = 66,72, H % = 4,71, N % = 4,11.

9. Referencia példa

Metil-4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-6,7-dimetil-2-oxo-kinolint-3-karboxilátot 20 ml DMF-ben oldunk, hozzáadagolunk kis részletekben 0,21 g 60 %-os nátrium-hidridet olajos szuszpenzió formájában, és a kapott keveréket szobahőmérsékleten 20 percen át keverjük. Ezután 0,48 ml etil-jodidot csepegtetünk hozzá, majd a reakciókeveréket vízzel hígítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert desztillációval eltávolítjuk. Az olajos anyagot szilikagélen kromatografáljuk (benzol/aceton = 4:1), amikor is kristályos anyag formájában 4-(2-klór-fenil)-1-etil-1,2-dihidro-6,7-dimetil-2-oxo-3-kinolin-karboxilátot nyerünk, ezt etanolból átkristályosítva szintelen prizmás kristályos anyagot kapunk.

Op.: 172 - 173 °C.

Elemanalízis a $C_{21}H_{20}ClNO_3$ képletű vegyületre:

számított: C % = 68,20, H % = 5,45, N % = 3,79;

mért: C % = 68,28, H % = 5,51, N % = 3,72.

10. Referencia példa

A 3. referencia példában leírtak szerint eljárva metil-4-(2-klór-fenil)-1-etil-1,2-dihidro-6,7-dimetil-2-oxo-3-kinolin-karboxilátot hidrolizálunk, amikor is 4-(2-klór-fenil)-1-etil-1,2-dihidro-6,7-dimetil-2-oxo-3-kinolin-karbonsavat nyerünk.

Kitermelés: 92,5 %.

Op.: 168 - 170 °C (kloroform/etanolból).

Elemanalízis a $C_{20}H_{18}ClNO_3$ képletű vegyületre:

számított: C % = 67,51, H % = 5,10, N % = 3,94;

mért: C % = 67,48, H % = 5,09, N % = 3,97.

11. Referencia példa

6,93 g 2-amino-5-klór-benzofenont elkeverünk 7,2 g dietil-malonáttal és 0,3 ml piperidinnel, és 170 °C hőmérsékleten 4 órán át melegítjük. Ezután lehűtjük, izopropil-étert adunk a keverékhez, amikor is 7,77 g (79,3 %) etil-6-klór-1,2-dihidro-2-oxo-4-fenil-3-kinolin-karboxilátot nyerünk, amelyet etanolból átkristályosítva halvány sárgás tűkristályos anyagot nyerünk,

op.: 223 - 224 °C.

Elemanalízis a $C_{18}H_{14}ClNO_3$ képletű vegyületre:

számított: C % = 65,96, H % = 4,31, N % = 4,27;

mért: C % = 66,01, H % = 4,31, N % = 4,40.

12. Referencia példa

2,62 g 6-klór-1,2-dihidro-2-oxo-4-fenil-3-kinolin-karboxilátot feloldunk 24 ml DMF-ben és cseppenként hozzáadagolunk

0,35 g, 60 %-os nátrium-hidridet olajos szuszpenzió formájában, és a kapott anyagot 30 percen át szobahőmérsékleten keverjük. A keveréket ezután jéggel lehűtjük, hozzáadunk 0,6 g metil-jodidot cseppenként keverés közben, majd a keverést 3 órán át szobahőmérsékleten folytatjuk. Ezután hígítjuk, etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és betöményítjük. A visszamaradó anyagot izopropil-éterből kristályosítjuk, amikor is 2,35 g (92,7 %) etil-6-klór-1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-4-fenil-3-kinolin-karboxilátot nyerünk, amelyet etanolból átkristályosítunk, op.: 124 - 125 °C.

Elemanalízis a $C_{19}H_{16}ClNO_3$ képletű vegyületre:

számított: C % = 66,77, H % = 4,72, N % = 4,10;

mért: C % = 66,72, H % = 4,72, N % = 3,97.

13. Referencia példa

1,23 g 5-klór-2-metil-amino-benzofenont elkeverünk 1,6 g dietil-malonáttal és 0,1 ml piperidinnel, és 170 - 180 °C hőmérsékleten 3 órán át melegítjük. Ezután lehűtjük, izopropil-éterrel kezeljük, a kapott kristályos anyagot etanolból átkristályosítjuk, amikor is 1,25 g (73,1 %) etil-6-klór-1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-4-fenil-3-kinolin-karboxilátot nyerünk.

Op.: 124 - 125 °C.

A kapott termék azonos a 12. referencia példa szerinti vegyülettel.

14. Referencia példa

A 3. referencia példa szerint eljárva etil-6-klór-1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-4-fenil-3-kinolin-karboxilátot hidrolizálunk, amikor is 6-klór-1,2-dihidro-1-metil-2-oxo-4-fenil-3-kinolin-karboxilátot nyerünk.

lin-karbonsavat nyerünk.

Kitermelés: 96,7 %.

Op.: 242 - 243 °C.

Elemanalízis a $C_{17}H_{21}ClNO_3$ képletű vegyületre:

számított: C % = 65,08, H % = 3,86, N % = 4,46;

mért: C % = 64,90, H % = 3,78, N % = 4,48.

15. Referencia példa

3,27 g 6-klór-1,2-dihidro-2-oxo-4-fenil-3-kinolin-karboxilátot feloldunk 30 ml diklór-metánban, hozzáadunk 5 g trietil-oxónium-fluoro-borátot és 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A keveréket ezután vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és betöményítjük. Az olajos maradékot 30 ml etanolban oldjuk, hozzáadunk 1,68 g kálium-hidroxidot és 3 órán át visszafolytatás közben melegítjük. A keveréket ezután vízzel hígítjuk, a pH értékét 2 n sósavval 2-re beállítjuk, a kiváló kristályos anyagot szűrjük, amikor is 2,48 g 6-klór-2-etoxi-4-fenil-3-kinolin-karbonsavat nyerünk, amelyet etanolból átkristályosítunk.

Op.: 191 - 192 °C.

Elemanalízis a $C_{18}H_{14}ClNO_3$ képletű vegyületre:

számított: C % = 65,96, H % = 4,31, N % = 4,27;

mért: C % = 65,92, H % = 4,31, N % = 4,21.

16. Referencia példa

1 g 6-klór-4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-2-oxo-3-kinolin-karboxilátot elkeverünk 5 ml foszfor-oxi-kloriddal és 0,5 ml piridinnel, és visszafolytatás mellett 16 órán át melegítjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó anyaghoz

vizet adunk, amikoris 0,7 g 2,6-diklór-4-(2-klór-fenil)-3-kinolin-karboxilátot nyerünk. Ezt a terméket 20 ml metanolban feloldjuk, hozzáadunk 0,5 ml 28 %-os nátrium-metoxid-metanol oldatot, 3 órán át visszafolyatás közben melegítjük, majd vízzel hígítjuk, amikoris 0,61 g (61 %) metil-6-klór-4-(2-klór-fenil)-2-metoxi-3-kinolin-karboxilátot nyerünk kristályos anyag formájában, amelyet metanolból átkristályosítunk, a kapott szintelen tükristályos anyag olvadáspontja 151 - 152 °C.

Elemanalízis a $C_{18}H_{13}Cl_2NO_3$ képletű vegyületre:

számított: C % = 59,69, H % = 3,62, N % = 3,87;

mért: C % = 59,91, H % = 3,61, N % = 3,87.

17. Referencia példa

A 3. referencia példában leírtak szerint eljárva metil-6-klór-4-(2-klór-fenil)-2-metoxi-3-kinolin-karboxilátot hidrolizálunk, amikoris 76,3 %-os mennyiségben 6-klór-4-(2-klór-fenil)-2-metoxi-3-kinolin-karbonsavat nyerünk szintelen prizmás kristályos anyag formájában.

Op.: 188 - 190 °C.

Elemanalízis a $C_{17}H_{11}Cl_2NO_3$ képletű vegyületre:

számított: C % = 58,64, H % = 3,18, N % = 4,02;

mért: C % = 58,43, H % = 3,07, N % = 4,13.

18. Referencia példa

4,8 g 2-amino-4,5,2'-trimetil-benzofenont elkeverünk 5,6 ml trietil-aminnal és 80 ml etil-acetáttal és cseppenként hozzáadunk 4,48 g metil-malonil-kloridot jégűtés és keverés közben. A kapott keveréket 1 órán át jégűtés mellett még keverjük, majd vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és betöményítjük. A

visszamaradó olajos anyagot 60 ml toluolban oldjuk, hozzáadunk 0,3 g DBU-t, a kapott oldatot 30 percen át visszafolyatás közben melegítjük, majd a vizet Dean-Stark készülékben eltávolítjuk. A kapott oldatot ezután hígított sósavval, majd vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és betöményítjük, amikor is 5,3 g 1,2-dihidro-6,7-dimetil-4-(2-metil-fenil)-2-oxo-3-kinolin-karboxilátot nyerünk (82,6 %), amelyet etanol/kloroform elegyből kikristályosítunk, a kapott szintelen tükristályos anyag olvadáspontja 288 - 289 °C.

Elemanalízis a $C_{20}H_{19}NO_3$ képletű vegyületre:

számított: C % = 74,75, H % = 5,96, N % = 4,36;

mért: C % = 74,77, H % = 5,91, N % = 4,38.

19. Referencia példa

A 2. referencia példában leírtak szerint eljárva metil-1,2-dihidro-6,7-dimetil-4-(2-metil-fenil)-2-oxo-3-kinolin-karboxilátot metilezünk, amikor is 1,2-dihidro-1,6,7-trimetil-4-(2-metil-fenil)-2-oxo-3-kinolin-karboxilátot nyerünk, kihozatal: 91,3 %, op: 170 - 171 °C (etanolból).

Elemanalízis a $C_{21}H_{21}NO_3$ képletű vegyületre:

számított: C % = 75,20, H % = 6,31, N % = 4,18;

mért: C % = 75,20, H % = 6,38, N % = 4,11.

20. Referencia példa

A 3. referencia példában leírtak szerint eljárva metil-1,2-dihidro-6,7-dimetil-4-(2-metil-fenil)-2-oxo-3-kinolin-karboxilátot hidrolizálunk, amikor is 1,2-dihidro-6,7-dimetil-4-(2-metil-fenil)-2-oxo-3-kinolin-karbonsavat nyerünk.

Kitermelés: 97,4 %.

Op.: 236 - 237 °C (acetonból).

Elemanalízis a $C_{20}H_{19}NO_3$ képletű vegyületre:

számított: C % = 74,75, H % = 5,96, N % = 4,36;

mért: C % = 74,82, H % = 6,00, N % = 4,31.

21. Referencia példa

4,07 g 2-amino-3',4'-dimetoxi-benzofenont elkeverünk 4,8 g dietil-malonáttal és 0,12 ml DBU-val, és 150 - 160 °C hőmérsékleten 2 órán át keverjük. Ezután lehűtjük, a keveréket etanollal kezeljük, amikor is 5 g (90,9 %) etil-1,2-dihidro-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-6-metil-2-oxo-3-kinolin-karboxilátot nyerünk kristályos anyag formájában, amelyet etanol/kloroform elegyből át-kristályosítunk, a kapott szintelen prizmás kristályos anyag olvadáspontja 220 - 221 °C.

Elemanalízis a $C_{21}H_{21}NO_5$ képletű vegyületre:

számított: C % = 68,65, H % = 5,76, N % = 3,81;

mért: C % = 68,91, H % = 5,80, N % = 3,74.

22. Referencia példa

A 2. referencia példában leírtak szerint eljárva etil-1,2-dihidro-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-6-metil-2-oxo-3-kinolin-karboxilátot metilezünk, amikor is etil-1,2-dihidro-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-1,6-dimetil-2-oxo-3-kinolin-karboxilátot nyerünk.

Kitermelés: 85,6 %.

Op.: 109 - 110 °C (2-propanolból).

Elemanalízis a $C_{22}H_{28}NO_5$ képletű vegyületre:

számított: C % = 69,28, H % = 6,08, N % = 3,63;

mért: C % = 69,37, H % = 6,16, N % = 3,63.

23. Referencia példa

A 3. referencia példában leírtak szerint eljárva etil-1,2-dihidro-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-6-metil-2-oxo-3-kinolin-karboxilátot hidrolizálunk, amikoris 1,2-dihidro-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-6-metil-2-oxo-3-kinolin-karbonsavat nyerünk.

Kitermelés: 86,9 %.

Op.: 240 - 241 °C (etanol/kloroformból).

Elemanalízis a $C_{20}H_{19}NO_5$ képletű vegyületre:

számított: C % = 67,98, H % = 5,42, N % = 3,96;

mért: C % = 68,03, H % = 5,45, N % = 3,97.

24. Referencia példa

Az 1. referencia példa szerint eljárva etil-4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-6,8-dimetil-2-oxo-3-kinolin-karboxilátot állítunk elő.

Kitermelés: 77,5 %.

Op.: 257 - 258 °C (etanol/kloroformból)

Elemanalízis a $C_{20}H_{18}ClNO_3$ képletű vegyületre:

számított: C % = 67,51, H % = 5,10, N % = 3,94;

mért: C % = 67,70, H % = 5,01, N % = 4,02.

25. Referencia példa

0,71 g etil-4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-6,8-dimetil-2-oxo-3-kinolin-karboxilátot elkeverünk 0,28 g kálium-karbonáttal és 8 ml DMF-fel, majd cseppenként keverés közben hozzáadagolunk 0,15 ml metil-jodidot, és a keverést szobahőmérsékleten még 15 percen át folytatjuk. A keveréket ezután vízbe öntjük, etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, betöményítjük, amikoris etil-4-(2-

-klór-fenil)-2-metoxi-6,8-dimetil-3-kinolin-karboxilátot nyerünk.

Kitermelés: 90,3 %.

Op.: 135 - 136 °C (etanolból).

Elemanalízis a $C_{12}H_{20}ClNO_3$ képletű vegyületre:

számított: C % = 68,20, H % = 5,45, N % = 3,79;

mért: C % = 68,27, H % = 5,47, N % = 3,82.

26. Referencia példa

A 3. referencia példa szerint eljárva etil-4-(2-klór-fenil)-2-metoxi-6,8-dimetil-3-kinolin-karboxilátot hidrolizálunk, amikor is 4-(2-klór-fenil)-2-metoxi-6,8-dimetil-3-kinolin-karbonsavat nyerünk.

Kitermelés: 78,4 %.

Op.: 179 - 180 °C (izopropil-éter/hexánból).

Elemanalízis a $C_{29}H_{16}ClNO_3$ képletű vegyületre:

számított: C % = 66,77, H % = 4,72, N % = 4,10;

mért: C % = 66,96, H % = 4,82, N % = 4,05.

27. Referencia példa

2,6 g 2-amino-2'-klór-3,5-dimetil-benzofenont elkeverünk 2,32 g metil-aceto-acetáttal, 0,1 ml konc. kénsavval és 30 ml ecetsavval, és visszafolyatás közben 3 órán át melegítjük. A keveréket ezután csökkentett nyomáson betöményítjük, a maradékot vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal meglúgosítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert desztillációval eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot izopropil-éterrel kezeljük, amikor is metil-4-(2-klór-fenil)-2,6,8-trimetil-3-kinolin-kar-

boxilátot nyerünk (2,53 g, 74,4 %), amelyet etanolból átkristályosítunk, a kapott szintelen prizmás kristályos anyag olvadáspontja 119 - 120 °C.

Elemanalízis a $C_{20}H_{18}ClNO_2$ képletű vegyületre:

számított: C % = 70,69, H % = 5,34, N % = 4,12;

mért: C % = 70,67, H % = 5,37, N % = 4,08.

28. Referencia példa

A 27. referencia példa szerint eljárva metil-4-(2-klór-fenil)-2,6,8-trimetil-3-kinolin-karboxilátot hidrolizálunk, amikoris 4-(2-klór-fenil)-2,6,8-trimetil-3-kinolin-karbonsavat nyerünk.

Kitermelés: 89,1 %

Op.: 278 - 279 °C (etanol/kloroformból).

Elemanalízis a $C_{19}H_{16}ClNO_2$ képletű vegyületre:

számított: C % = 70,05, H % = 4,95, N % = 4,30;

mért: C % = 69,88, H % = 4,94, N % = 4,25.

29. Referencia példa

1,71 g 4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-1,6,7-trimetil-2-oxo-3-kinolin-karbonsavat elkeverünk 1,65 g difenil-foszforil-aziddal és 25 ml benzollal, és cseppenként keverés közben hozzáadunk 0,7 ml trietil-amint. A keveréket még további 15 percen át szobahőmérsékleten, majd 30 percen át visszafolyatás közben keverjük, majd az oldószert desztillációval eltávolítjuk, a maradékot 20 ml dioxán és 7,5 ml 1 n nátrium-hidroxid keverékében feloldjuk, és 15 percen át visszafolyatás közben melegítjük. A kapott oldatot 2 n sósavval megsavanyítjuk, 20 percen át szobahőmérsékleten keverjük, 2 n nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk, és a kiváló

kristályos anyagot szűrjük. Mennyisége: 1,08 g (69,2 %) 3-amino-4-(2-klór-fenil)-1,6,7-trimetil-2(1H)-kinolon, amelyet kloroform/etanol elegyből átkristályosítunk, a kapott szintelen tűszerű kristályos anyag olvadáspontja 242 - 243 °C.

Elemanalízis a $C_{18}H_{17}ClN_2O$ képletű vegyületre:

számított: C % = 69,12, H % = 5,48, N % = 8,96;

mért: C % = 69,09, H % = 5,40, N % = 8,82.

30. Referencia példa

A 21. példában leírtak szerint eljárva etil-4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-6-etil-2-oxo-3-kinolin-karboxilátot állítunk elő.

Kitermelés: 97 %.

Op.: 199 - 200 °C (etanolból).

Elemanalízis a $C_{20}H_{18}ClNO_3$ képletű vegyületre:

számított: C % = 67,51, H % = 5,10, N % = 3,98;

mért: C % = 67,25, H % = 5,20, N % = 3,92.

31. Referencia példa

A 2. referencia példában leírtak szerint eljárva etil-4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-6-etil-2-oxo-3-kinolin-karboxilátot metilezünk, amikor is etil-4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-6-etil-1-metil-2-oxo-3-kinolin-karboxilátot nyerünk.

Kitermelés: 96,2 %.

Op.: 125 - 126 °C (etanol/hexánból).

Elemanalízis a $C_{21}H_{20}ClNO_3$ képletű vegyületre:

számított: C % = 68,20, H % = 5,45, N % = 3,79;

mért: C % = 68,20, H % = 5,42, N % = 3,78.

32. Referencia példa

A 3. referencia példában leírtak szerint eljárva etil-4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-6-etil-1-metil-2-oxo-3-kinolin-karboxilátot hidrolizálunk, amikoris 4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-6-etil-1-metil-2-oxo-3-kinolin-karbonsavat nyerünk.

Kitermelés: 94,4 %.

Op.: 200 - 201 °C (etanolból).

Elemanalízis a $C_{19}H_{16}ClNO_3$ képletű vegyületre:

számított: C % = 66,77, H % = 4,72, N % = 4,10;

mért: C % = 66,84, H % = 4,75, N % = 4,07.

33. Referencia példa

A 21. referencia példában leírtak szerint eljárva etil-4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-6-izopropil-2-oxo-3-kinolin-karboxilátot állítunk elő.

Kitermelés: 63 %.

Op.: 173 - 174 °C (etanol/hexánból).

Elemanalízis a $C_{21}H_{20}ClNO_3$ képletű vegyületre:

számított: C % = 68,20, H % = 5,45, N % = 3,79;

mért: C % = 68,37, H % = 5,51, N % = 3,82.

34. Referencia példa

A 2. referencia példában leírtak szerint eljárva etil-4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-6-izopropil-2-oxo-3-kinolin-karboxilátot metilezünk, amikoris etil-4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-6-izopropil-1-metil-2-oxo-3-kinolin-karboxilátot nyerünk.

Kitermelés: 65,7 %.

Op.: 140 - 142 °C (etanolból).

Elemanalízis a $C_{20}H_{18}ClNO_3$ képletű vegyületre:

számított: C % = 68,84, H % = 5,78, N % = 3,65;

mért: C % = 68,96, H % = 5,78, N % = 3,65.

35. Referencia példa

A 3. referencia példában leírtak szerint eljárva etil-4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-6-izopropil-1-metil-2-oxo-3-kinolin-karboxilátot hidrolizálunk, amikoris 4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-6-izopropil-1-metil-2-oxo-3-kinolin-karbonsavat nyerünk.

Kitermelés: 88,5 %.

Op.: 184 - 185 °C (etanolból).

Elemanalízis a $C_{20}H_{18}ClNO_3$ képletű vegyületre:

számított: C % = 67,51, H % = 5,10, N % = 3,94;

mért: C % = 67,49, H % = 5,07, N % = 3,94.

36. Referencia példa

A 21. referencia példában leírtak szerint eljárva etil-6-klór-1,2-dihidro-4-(2-metil-fenil)-2-oxo-3-kinolin-karboxilátot állítunk elő.

Kitermelés: 84,2 %.

Op.: 215 - 216 °C (etanolból).

Elemanalízis a $C_{19}H_{16}ClNO_3$ képletű vegyületre:

számított: C % = 66,77, H % = 4,72, N % = 4,10;

mért: C % = 66,84, H % = 4,47, N % = 4,14.

37. Referencia példa

A 2. referencia példában leírtak szerint eljárva etil-6-klór-1,2-dihidro-4-(2-metil-fenil)-2-oxo-3-kinolin-karboxilátot metilezünk, amikoris etil-6-klór-1,2-dihidro-1-metil-4-(2-metil-fenil)-2-oxo-3-kinolin-karboxilátot nyerünk.

Kitermelés: 88,5 %.

Op.. 113 - 114 °C (etanolból).

Elemanalízis a $C_{20}H_{18}ClNO_3$ képletű vegyületre:

számított: C % = 67,51, H % = 5,10, N % = 3,94;

mért: C % = 67,60, H % = 5,17, N % = 3,90.

38. Referencia példa

A 3. referencia példában leírtak szerint eljárva etil-6-klór-1,2-dihidro-1-metil-4-(2-metil-fenil)-2-oxo-3-kinolin-karboxilátot hidrolizálunk, amikor is 6-klór-1,2-dihidro-1-metil-4-(2-metil-fenil)-2-oxo-3-kinolin-karbonsavat nyerünk.

Kitermelés: 88,2 %.

Op.: 202 - 203 °C (etanolból)

Elemanalízis a $C_{18}H_{14}ClNO_3$ képletű vegyületre:

számított: C % = 65,96, H % = 4,31, N % = 4,27;

mért: C % = 65,91, H % = 4,38, N % = 4,24.

39. Referencia példa

A 21. referencia példában leírtak szerint eljárva etil-6-klór-1,2-dihidro-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-oxo-3-kinolin-karboxilátot állítunk elő.

Kitermelés: 76,8 %.

Op.: 209 - 210 °C (etanolból)

Elemanalízis a $C_{20}H_{18}ClNO_5$ képletű vegyületre:

számított: C % = 61,94, H % = 4,68, N % = 3,61;

mért: C % = 61,77, H % = 4,65, N % = 3,58.

40. Referencia példa

A 2. referencia példában leírtak szerint eljárva etil-6-klór-1,2-dihidro-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-oxo-3-kinolin-kar-

boxilátot metilezünk, amikor is etil-6-klór-1,2-dihidro-1-metil-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-oxo-3-kinolin-karboxilátot nyerünk.

Kitermelés: 99,6 %.

Op.: 104 - 106 °C (etanolból).

Elemanalízis a $C_{21}H_{20}ClNO_5$ képletű vegyületre:

számított: C % = 62,77, H % = 5,02, N % = 3,49;

mért: C % = 62,88, H % = 5,01, N % = 3,43.

41. Referencia példa

A 3. referencia példában leírtak szerint eljárva etil-6-klór-1,2-dihidro-1-metil-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-oxo-3-kinolin-karboxilátot hidrolizálunk, amikor is 6-klór-1,2-dihidro-1-metil-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-oxo-3-kinolin-karbonsavat nyerünk.

Kitermelés: 93,0 %

Op.: 230 - 232 °C (etanol/kloroformból).

Elemanalízis a $C_{19}H_{16}ClNO_5$ képletű vegyületre:

számított: C % = 61,05, H % = 4,31, N % = 3,75;

mért: C % = 61,00, H % = 4,24, N % = 3,79.

42. Referencia példa

A 21. referencia példában leírtak szerint eljárva etil-7-klór-1,2-dihidro-6-metil-4-(2-metil-fenil)-2-oxo-3-kinolin-karboxilátot állítunk elő.

Kitermelés: 93,8 %.

Op.: 290 - 291 °C (etanol/kloroformból).

Elemanalízis a $C_{20}H_{18}ClNO_3$ képletű vegyületre:

számított: C % = 67,51, H % = 5,10, N % = 3,94;

mért: C % = 67,82, H % = 5,17, N % = 3,92.

43. Referencia példa

A 2. referencia példában leírtak szerint eljárva etil-7-
-klór-1,2-dihidro-6-metil-4-(2-metil-fenil)-2-oxo-3-kinolin-kar-
boxilátot metilezünk, amikor is etil-7-klór-1,2-dihidro-1,6-di-
metil-4-(2-metil-fenil)-2-oxo-3-kinolin-karboxilátot nyerünk.

Kitermelés: 89,7 %.

Op.: 121 - 123 °C (etanol/kloroformból).

Elemanalízis a $C_{21}H_{20}ClNO_3$ képletű vegyületre:

számított: C % = 68,20, H % = 5,45, N % = 3,79;

mért: C % = 68,32, H % = 5,46, N % = 3,77.

44. Referencia példa

A 3. referencia példában leírtak szerint eljárva etil-7-
-klór-1,2-dihidro-1,6-dimetil-4-(2-metil-fenil)-2-oxo-3-kinolin-
karboxilátot hidrolizálunk, amikor is 7-klór-1,2-dihidro-1,6-di-
metil-4-(2-metil-fenil)-2-oxo-3-kinolin-karbonsavat nyerünk.

Kitermelés: 97,8 %.

Op.: 204 - 205 °C (etanolból).

Elemanalízis a $C_{19}H_{16}ClNO_3$ képletű vegyületre:

számított: C % = 66,77, H % = 4,72, N % = 4,10;

mért: C % = 66,82, H % = 4,71, N % = 4,09.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű kinolin-származékok, valamint sóik előállítására - a képletben

A, B és C jelentése adott esetben egy vagy többszörösen szubsztituált fenilcsoport,

$$R^1$$

$$|$$

X jelentése -N-CO- általános képletű csoport, amely képletben R^1 jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport, vagy

$$R^2$$

$$|$$

-N=C- általános képletű csoport, ahol R^2 jelentése rövidszénláncú alkil- vagy rövidszénláncú alkoxics csoport, és

n értéke 0 vagy 1 -

azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületet vagy sóját egy (III) általános képletű vegyülettel vagy sójával - a képletekben Q^1 és Q^2 jelentése azonos vagy különböző, és lehet -NH₂ vagy -N-CO- csoport, A, B és C valamint X és n értéke a fenti - reagáltatunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében n értéke 0,

$$R^1$$

$$|$$

X jelentése -N-CO- általános képletű csoport, ahol R^1 jelentése rövidszénláncú alkilcsoport és A, B és C jelentése az 1. igény-

pont szerinti - azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében n értéke 0,

$$R^1$$

|

X jelentése -N-CO- általános képletű csoport, ahol R^1 jelentése rövidszénláncú alkilcsoport, az A gyűrűn egy vagy két rövidszénláncú alkil- vagy halogén szubsztituens, a B gyűrűn egy halogén vagy rövidszénláncú alkilcsoport, vagy két rövidszénláncú alkoxics csoport és a C gyűrűn két halogénatom vagy két azonos vagy különböző rövidszénláncú alkilcsoport szubsztituens van, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében n értéke 0,

$$R^1$$

|

X jelentése -N-CO- általános képletű csoport, ahol R^1 jelentése metilcsoport, az A gyűrűn egy vagy két metil, etil, izopropil- vagy klór-szubsztituens, a B gyűrűn klór- vagy metil-szubsztituens vagy két metoxi-szubsztituens és a C gyűrűn két fluoratom vagy izopropil- és metil-szubsztituens van, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás a következő vegyületek vagy valamely sója előállítására:

N-[4-(2-klór-fenil)-1,6,7-trimetil-1,2-dihidro-2-oxo-3-kinolil]-
-N'-(2,4-difluor-fenil)-karbamid,

N-[4-(2-klór-fenil)-1-etil-1,2-dihidro-6,8-dimetil-2-oxo-3-kinolil]-N'-(2,4-difluor-fenil)-karbamid,

N-(2,4-difluor-fenil)-N'-[1,2-dihidro-1,6,7-trimetil-4-(2-metil-fenil)-2-oxo-3-kinolil]-karbamid,

N-(2,4-difluor-fenil)-N'-[1,2-dihidro-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-1,6-dimetil-2-oxo-3-kinolil]-karbamid,

N-[4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-6-etil-1-metil-2-oxo-3-kinolil]-N'-(2,4-difluor-fenil)-karbamid vagy

N-[4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-6-etil-1-metil-2-oxo-3-kinolil]-N'-(2-izopropil-6-metil-fenil)-karbamid,

N-[6-klór-1,2-dihidro-1-metil-4-(2-metil-fenil)-2-oxo-3-kinolil]-N'-(2-izopropil-6-metil-fenil)-karbamid,

N-[7-klór-1,2-dihidro-4-(2-metil-fenil)-1,6-dimetil-2-oxo-3-kinolil]-N'-(2,4-difluor-fenil)-karbamid,

azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

6. Eljárás acil-CoA:koleszteril^l acil-transzferáz gátló hatású gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely (I) általános képletnek megfelelő vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját - a képletben A, B, C, X és n jelentése az 1. igénypont szerinti - gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval és/vagy segédanyaggal elkeverjük, és adagolásra alkalmas készítménnyé alakítjuk.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként valamely 2. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet vagy sóját alkalmazzuk.



8. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy (I) általános képletű kinolin-származékként valamely 3. igénypont szerinti eljárással előállított vegyületet vagy sóját alkalmazzuk.

9. A 6. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy (I) általános képletű kinolin-származékként valamely 4. igénypont szerinti eljárással előállított vegyületet vagy sóját alkalmazzuk.

10. A 6. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy (I) általános képletű kinolin-származékként valamely 5. igénypont szerinti eljárással előállított vegyületet vagy sóját alkalmazzuk.

A meghatalmazott:

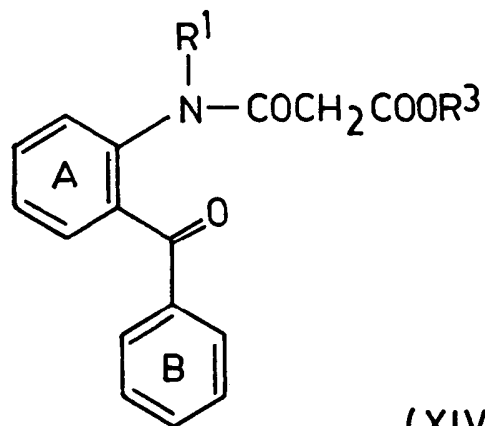
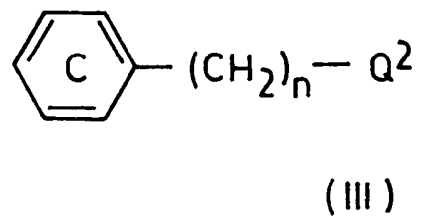
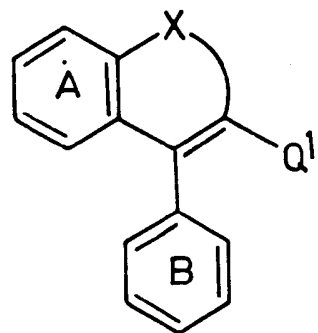
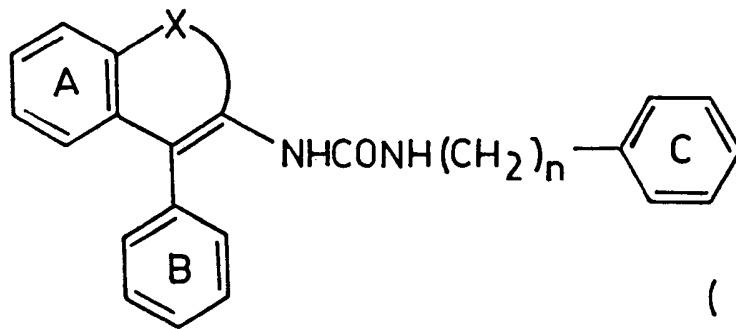
4 lap közzététel


 DANUBIA
 Szabadalmi és Védjegyiroda Kft.
 11. 

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

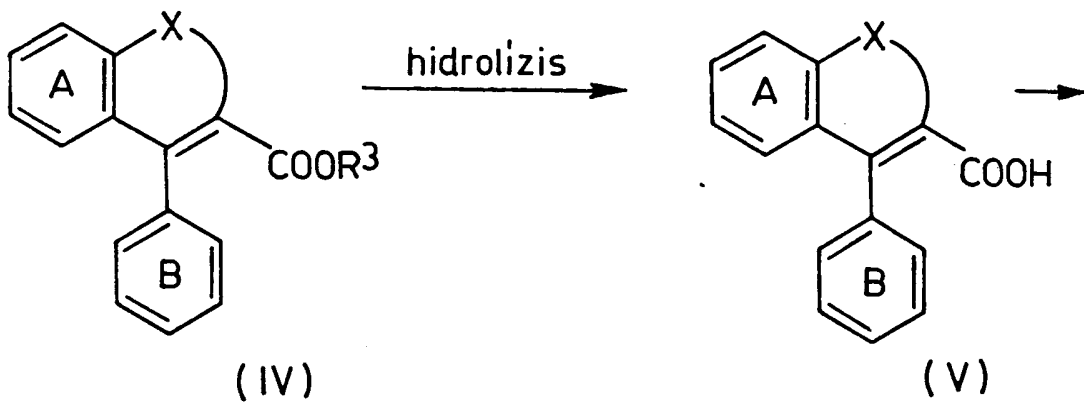
4/1

55304

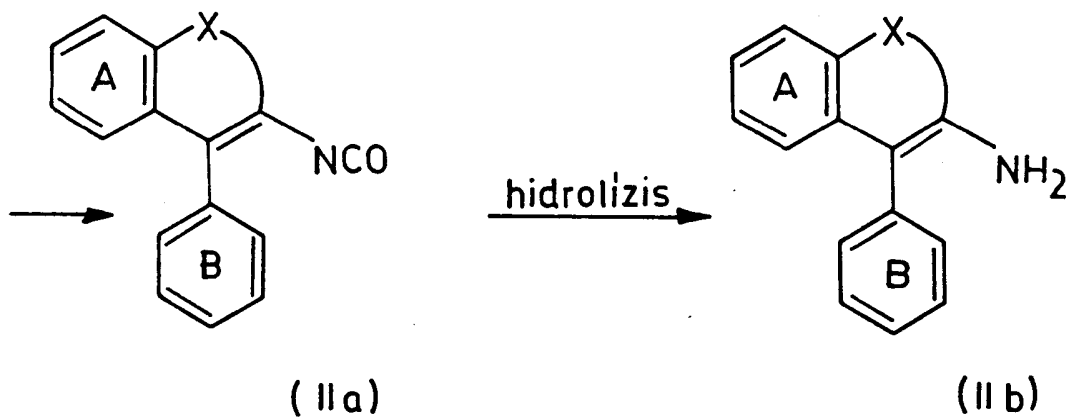


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A reakcióvázlat



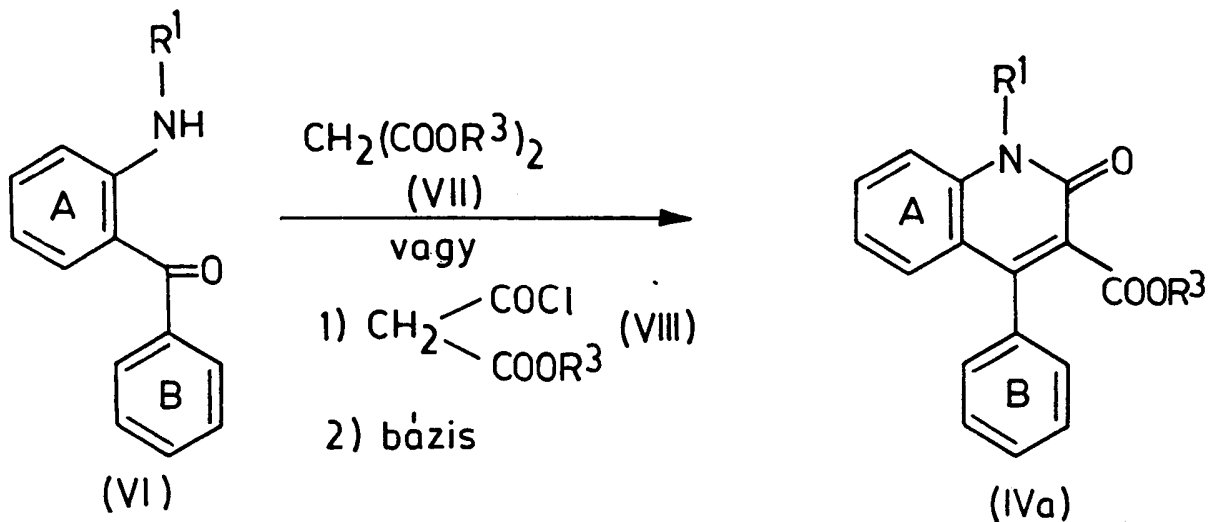
1) azidálás
2) melegítés



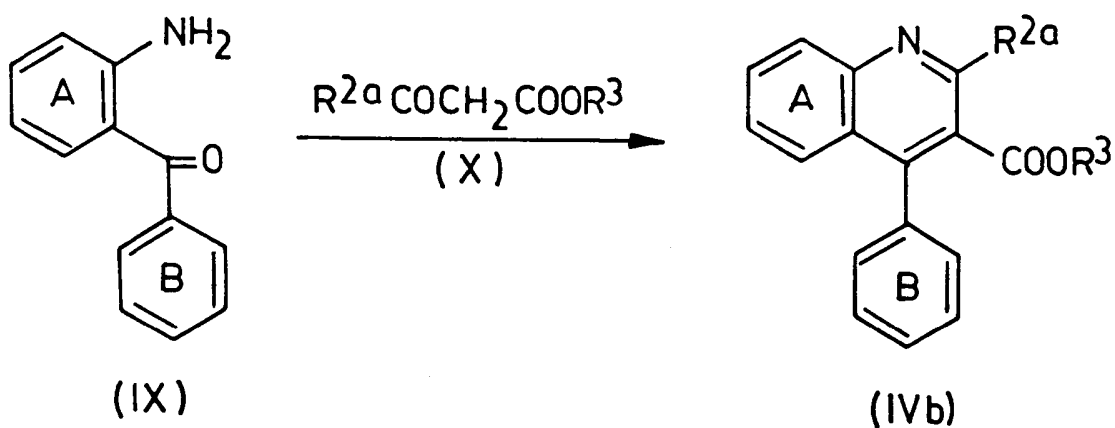
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

4/3

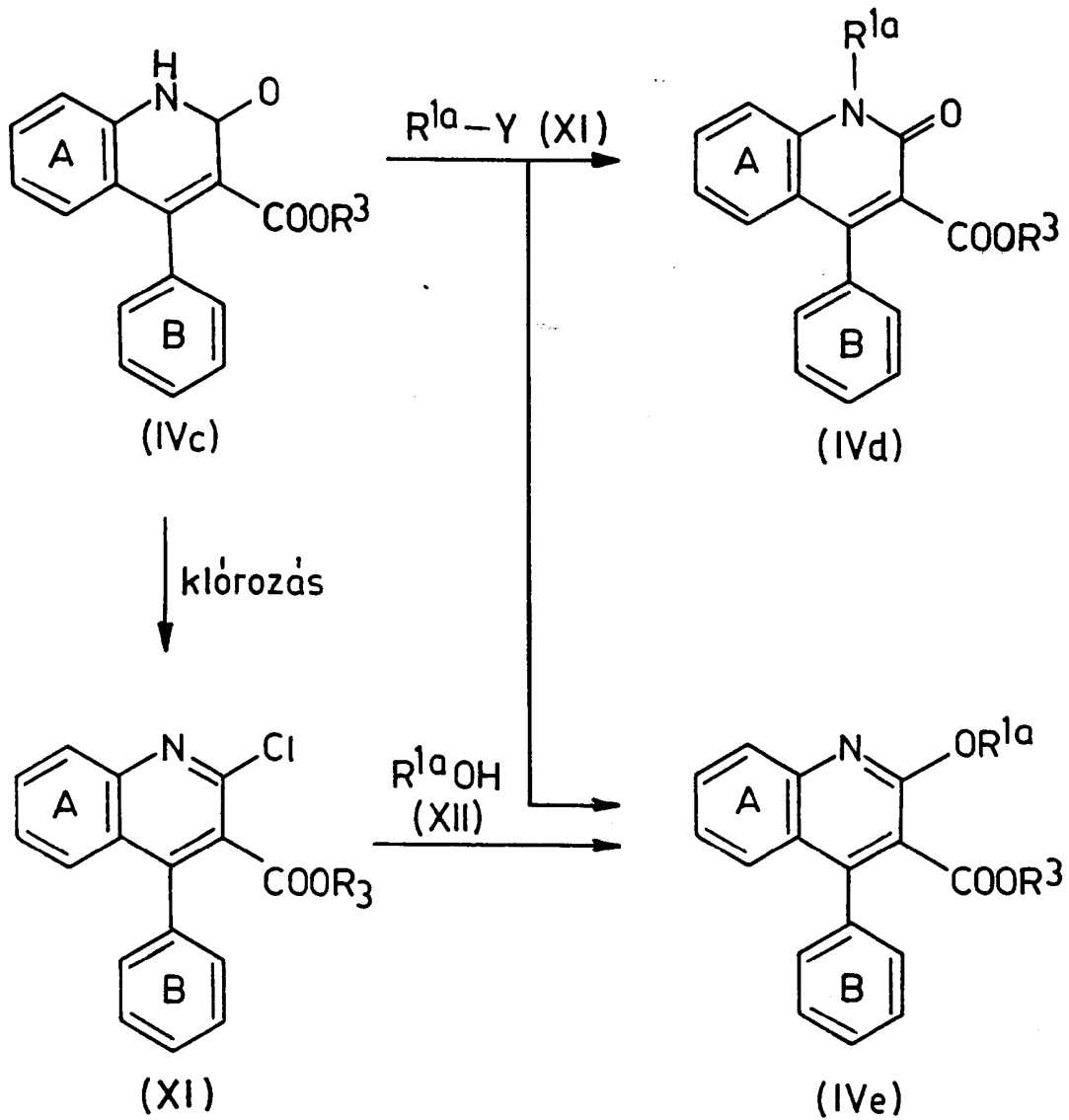
B reakcióvázlat



C reakcióvázlat



D reakcióvázlat



E reakcióvázlat

