

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

210 861 B

(21) A bejelentés ügyszáma: 3485/89

(22) A bejelentés napja: 1989. 07. 11.

(30) Elsőbbségi adatok:

075 925/89 1989. 03. 27. JP

214 266/88 1988. 08. 29. JP

174 137/88 1988. 07. 12. JP

(51) Int. Cl.⁶

C 07 D 215/38

C 07 D 215/60

A 61 K 31/47

(40) A közzététel napja: 1990. 06. 28.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1995. 08. 28.

(72) Feltalálók:

Meguru, Kanji, Hyogo (JP)

Ikedu, Hitoshi, Osaka (JP)

(73) Szabadalmaz:

Takeda Chemical Industries Ltd., Osaka (JP)

(74) Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54) **Eljárás új kinolinszármazékok és a vegyületeket tartalmazó
gyógyszerkészítmények előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új, az ACAT enzimet gátló
hatású (I) általános képletű kinolin-származékok – a
képletben

R¹ jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

R² jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy alkil-,
halogén-alkil-, alkoxi-, nitro-, alkil-tio-, halogén-
alkil-tio- vagy halogén-alkoxycsoport;

R³ jelentése hidrogénatom vagy alkil- vagy alkoxycso-
port;

R⁴ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy alkil-
csoport;

R⁵ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy alkil-,
alkoxi-, alkil-tio- vagy hidroxilcsoport;

R⁶ jelentése hidrogén- vagy halogénatom, vagy alkil-,
alkoxi- vagy hidroxilcsoport;

R⁷ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy alkil-,
alkoxi- vagy hidroxilcsoport;

R⁸ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy alkil-
csoport;

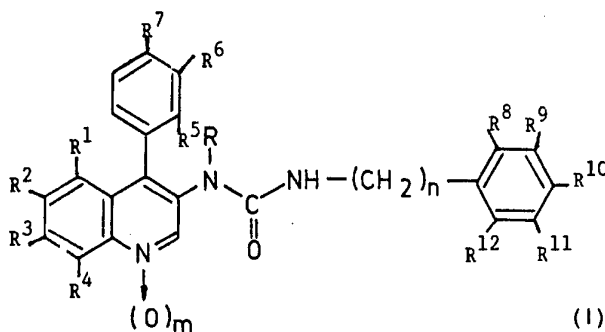
R⁹ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy alkil-
vagy alkoxycsoport;

R¹⁰ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy alkil-,
alkoxi-, hidroxil-, nitro- vagy alkanoil-oxycsoport;

R¹¹ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy alkil-,
alkoxi-, nitro- vagy halogén-alkilcsoport;

R¹² jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy alkil-
vagy alkoxycsoport;

R jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport vagy
hidroxil- és/vagy alkilcsoporttal adott esetben
szubsztituált fenil-alkilcsoport;



(1)

A leírás terjedelme: 34 oldal (ezen belül 9 lap ábra)

HU 210 861 B

m értéke 0 vagy 1; és

n értéke 0 vagy 1 –

azzal a megkötéssel, hogy ha m értéke 0, akkor

(i) R^5 , R^6 és R^7 közül legalább az egyik jelentése hidrogénatomtól eltérő vagy

(ii) ha R^5 , R^6 és R^7 egyaránt hidrogénatomot jelent,

akkor R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} és R^{12} közül legalább az egyik jelentése fluoratom –

előállítására a szerves kémiából jól ismert módszerekkel, illetve ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

A találmány tárgya eljárás új kinolinszármazékok és ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. A találmány szerinti eljárással előállítható kinolinszármazékok erős gátló hatást fejtenek ki az acil-CoA: koleszterin-acil transzferáz (ACAT) enzim vonatkozásában. Így ezek a vegyületek gátolják a koleszterin felvételét emlősökben a gyomor-bélrendszerben és ugyanakkor csökkentik a koleszterin-észterek akkumulálódását az érfalakon, így felhasználhatók gyógyászati készítmények hatóanyagaiként hiperkoleszterolémia, ateroszklerózis és az ezen fiziológiai jelenségek által okozott megbetegedések (így például ischémiás szívmebetegedések, pl. a miokardiális infarktus, cerebrovaszkuláris megbetegedések, így például a cerebrális infarktus vagy az agyvérzés) megelőzésére és kezelésére.

A 3 862 152 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban konkrétan megemlíti a 6-klór-4-fenil-3-(3-fenil-ureido)-kinolint (A. vegyület), a 6-klór-4-[3-(4-klór-fenil)-ureido]-4-fenil-kinolint (B. vegyület) és a 3-(3-benzil-ureido)-6,7-dimetoxi-4-fenil-kinolint (C. vegyület), amelyek gyomorfekély elleni hatásúak.

Bár a következőkben ismertetésre kerülő találmány szerinti új vegyületek egy része ezen leírás oltalmi körébe esik, konkrétan ismertetésre nem kerültek, ráadásul az előbb említett A., B. és C. vegyületekhez képest lényegesen kedvezőbb az ACAT-gátló hatásuk.

A 3 798 226 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból ismertté vált továbbá a 6-klór-3-(fenil-acetamido)-4-fenil-kinolin és a 6-klór-3-(4-klór-fenil-acetamido)-4-fenil-kinolin, amely vegyületek felhasználhatók trichomonas elleni, illetve gyomorfekély elleni hatóanyagokként.

Nem ismeretes azonban számunkra semmiféle olyan irodalmi adat, amelyek szerint az említett vegyületek hatásosak lehetnek az arterioszklerózis, azaz az érelmeszesedés kezelésére azáltal, hogy ACAT-gátló hatásúak vagy a vér koleszterinszintjét csökkentő hatásúak lehetnek, sőt úgy tűnik, hogy senki nem vizsgálta ezeket a vegyületeket ilyen szempontból.

Felismerjük tehát, hogy a találmány szerinti új kinolinszármazékok erős ACAT-gátló aktivitásúak, és így felhasználhatók az érelmeszesedés elleni gyógyászati készítmények hatóanyagaiként.

A fentiek alapján a találmány tárgya eljárás az új (I) általános képletű kinolinszármazékok és ezek gyógyászatiilag elfogadható sói előállítására. Az (I) általános képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport;

10 R^2 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, halogén-(1–4 szénatomot tartalmazó)alkil-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, nitro-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkiltio-, halogén-(1–4 szénatomot tartalmazó)-alkiltio- vagy halogén-(1–4 szénatomot tartalmazó)alkoxicscsoport;

15 R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxicscsoport;

20 R^4 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport;

R^5 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkiltio- vagy hidroxilcsoport;

25 R^6 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-alkoxi- vagy hidroxilcsoport;

R^7 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxi- vagy hidroxilcsoport;

30 R^8 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport;

R^9 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxicscsoport;

35 R^{10} jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, hidroxil-, nitro- vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkanoil-oxicscsoport;

40 R^{11} jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, nitro- vagy halogén-(1–4 szénatomot) tartalmazó alkilcsoport;

45 R^{12} jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxicscsoport;

R jelentése hidrogénatom vagy 1–8 szénatomot tartalmazó alkilcsoport vagy hidroxil- és 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált fenil-(1–4 szénatomot tartalmazó)-alkilcsoport;

m értéke 0 vagy 1; és

n értéke 0 vagy 1,

azzal a megkötéssel, hogy ha m értéke 0, akkor

55 (i) R^5 , R^6 és R^7 közül legalább az egyik jelentése hidrogénatomtól eltérő vagy

(ii) ha R^5 , R^6 és R^7 egyaránt hidrogénatomot jelent, akkor R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} és R^{12} közül legalább az egyik jelentése fluoratom.

60 A fenti (I) általános képletben R helyettesítő jelen-

tésében az 1–8 szénatomot tartalmazó alkilcsoport metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil-, izopentil-, neopentil-, hexil-, heptil- vagy oktilcsoport lehet.

R jelentésében a fenil-alkilcsoport például benzil-, 1-fenil-etil-, 2-fenil-etil-, 2-fenil-propil- vagy 3-fenil-propilcsoport lehet. R jelentése azonban előnyösen hidrogénatom.

Miként említettük, n értéke 0 vagy 1 lehet, előnyösen n értéke 0.

R¹⁰ jelentésében az 1–4 szénatomot tartalmazó alkanoil-oxicsoportha például a formil-oxi-, acetoxi-, propionil-oxi- vagy butiril-oxicsoporthat említhetjük. A halogénatom fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom lehet.

Az adott esetben halogénezett rövid szénláncú alkilcsoport egyenes vagy elágazó láncú, 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport lehet. Ezeket a rövid szénláncú alkilcsoportokat 1–5 halogénatom helyettesítheti. Így tehát ez a csoport lehet például 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- vagy terc-butilcsoport.

Az adott esetben halogénezett rövid szénláncú alkoxicsoportha és adott esetben halogénezett rövid szénláncú alkil-tiocsoportok a korábbiakban említett rövid szénláncú alkilcsoportok vagy halogénezett alkilcsoportok és egy oxigénatom vagy kénatom kombinációi lehetnek.

Az (I) általános képletű kinolinszármazékok sói lehetnek szervetlen vagy szerves savakkal, így például hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal, kénsavval, foszforsavval, metán-szulfonsavval, fumársavval, maleinsavval, citromsavval vagy borkősavval képzett sók, vagy pedig alkálifémekkel vagy alkáliföldfémekkel képzett sók, így például nátrium-, kálium- vagy kalciumsók.

Az (I) általános képletű kinolinszármazékokra reprezentatív példaként a következő vegyületeket említhetjük.

(i) (I^a) általános képletű kinolinszármazékok és sóik. Ebben a képletben R^{2'} és R^{6'} egymástól függetlenül halogénatomot vagy 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelentenek.

R^{2'} és R^{6'} jelentésében a halogénatom lehet klór-, bróm- vagy fluoratom. R^{2'} és R^{6'} jelentésében az 1–4 szénatomos alkilcsoport metil-, etil-, n-propil-, izopropil- vagy n-butilcsoport lehet. R² előnyösen klóratomot vagy metil-, etil- vagy izopropilcsoportot jelent, míg R^{6'} jelentése előnyösen klóratom vagy metilcsoport.

(ii) (I^b) általános képletű kinolinszármazékok. Ebben a képletben R^{2''} és R^{4'} egymástól függetlenül 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelentenek, míg R^{6'} jelentése a korábban megadott.

R^{2''} és R^{4'} jelentésében az 1–4 szénatomos alkilcsoportok azonosak lehetnek, mint R^{6'} jelentésében a korábbiakban megadottak. Előnyösen mind R^{2''}, mind R^{4'} metilcsoportot jelent.

Az (I) általános képletű kinolinszármazékok és sóik

úgy állíthatók elő, hogy valamely (II^a) általános képletű vegyületet vagy sóját valamely (III^b) általános képletű vegyülettel vagy sójával – a képletekben Q² jelentése –NCO képletű csoport, ha Q¹ jelentése –N(R)H képletű csoport vagy Q² jelentése aminocsoport, ha Q¹ jelentése –NCO vagy –N(R¹³)COX képletű csoport, R¹³ jelentése alkil- vagy fenil-alkilcsoport és X jelentése halogénatom, míg a többi szimbólum jelentése a korábban megadott – reagáltatjuk.

10 R¹³ jelentésében az alkil- és fenil-alkilcsoportok jelentése azonos R korábban megadott jelentéseivel. X jelentésében a halogénatom klór- vagy brómatom lehet.

15 A következőkben az (I) általános képletű vegyületek előállítására részletesebb módszereket ismertetünk.

A. módszer

Ezt a módszert az A reakcióvázlatban mutatjuk be. Ebben a reakcióvázlatban a helyettesítők jelentése a korábban megadott.

20 B. módszer

Ez a módszer az R helyén hidrogénatomot hordozó (I) általános képletű vegyületek előállítására alkalmas. Ezt a módszert a B reakcióvázlatban mutatjuk be. Ebben a reakcióvázlatban a helyettesítők jelentése a korábban megadott.

25 C. módszer

Ez a módszer az R helyén hidrogénatomtól eltérő helyettesítőt hordozó (I) általános képletű vegyületek előállítására alkalmas. A módszert a C reakcióvázlatban mutatjuk be. Ebben a reakcióvázlatban a helyettesítők jelentése a korábban megadott.

30 D. módszer

Ezt a módszert a D reakcióvázlatban mutatjuk be. Ebben a reakcióvázlatban a helyettesítők jelentése a korábban megadott.

35 A fenti módszereknél kiindulási vegyületekként használt (II^a), (III^b) és (II)–(VIII) általános képletű vegyületeket ugyanolyan sók formájában hasznosíthatjuk, mint amilyen sókat az (I) általános képletű vegyületek vonatkozásában említettük.

40 A következőkben a fent említett módszereket részletesebben ismertetjük.

A. módszer

45 E módszer értelmében az (I) általános képletű vegyületeket és sóikat úgy állítjuk elő, hogy valamely (II) általános képletű 3-amino-kinolinszármazékot vagy sóját valamely (III) általános képletű izocianát-észterrel reagáltatjuk.

50 Ezt a reagáltatást rendszerint egy alkalmas oldószerben hajtjuk végre. E célra oldószerként használhatunk bármely közömbös oldószert, így például étereket (például dietil-étert, diizopropil-étert, dimetoxi-etánt, tetrahidrofuránt vagy dioxánt); aromás szénhidrogéneket (például benzolt, toluolt vagy xilolt); észtereket (például metil-acetátot vagy etil-acetátot); ketonokat (például acetont vagy metil-etil-ketont); piridint vagy N,N-dimetil-formamidot. A reagáltatást rendszerint 0 °C és 150 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 15 °C és 120 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. Egy

mól (II) általános képletű vegyületre vonatkoztatva rendszerint 1–5 mol, előnyösen 1–3 mol (III) általános képletű vegyületet használunk. A reakcióidő rendszerint 5–70 óra, előnyösen 10–30 óra, bár értelemszerűen változhat a kiindulási anyagok és az alkalmazott oldószeresek jellegétől, a reakcióhőmérséklettől és egyéb tényezőktől.

B. módszer

Az R helyén hidrogénatomot hordozó (I) általános képletű vegyületek úgy állíthatók elő, hogy valamely (IV) általános képletű kinolin-3-karbonsav-származékot azidálunk, majd egy így kapott (V) általános képletű vegyületet hevítünk és végül egy ekkor kapott (VI) általános képletű 3-izocianáto-kinolinszármazékot valamely (VII) általános képletű amin vegyülettel reagáltatunk.

E módszer első lépésének végrehajtásához bármely, karbonsav savaziddá alakítására ismert módszert felhasználhatunk. Így például valamely (IV) általános képletű vegyületet átalakíthatunk egy megfelelő (V) általános képletű vegyületté azidálószerként difenil-foszforil-azidot (DPPA) használva. Ezt a reagáltatást rendszerint egy olyan közömbös oldószerben hajthatjuk végre, mint amilyeneket a fenti A. módszer ismertetésénél már említettünk. A reagáltatást így például trietil-amin, tributil-amin vagy N-metil-morfolin jelenlétében hajthatjuk végre. A reagáltatást rendszerint 0 °C és 50 °C, előnyösen 10 °C és 40 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. A DPPA mennyisége rendszerint 1 mol (IV) általános képletű vegyületre vonatkoztatva 1–2 mólekvalens, előnyösen 1–1,5 mólekvalens. Egy így képződött (V) általános képletű vegyületet ezután rendszerint elkülönítés nélkül, hevítés útján alakítunk át egy megfelelő (VI) általános képletű izocianáto-származékká, bár hagyományos módon egy képződött (V) általános képletű vegyületet elkülöníthetünk és tisztíthatunk. Ezt az átalakítást előnyösen az azidáláshoz használt oldószerben hajtjuk végre. Az átalakítási reakciót rendszerint 60–150 °C-on, előnyösen 80–120 °C-on végzett hevítéssel hajtjuk végre.

Egy így képződött (VI) általános képletű köztiterméket ezután ismert módon elkülöníthetünk, vagy pedig elkülönítés nélkül, közvetlenül a reakcióelegyben valamely (VII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk egy megfelelő, R helyén hidrogénatomot hordozó (I) általános képletű vegyület előállítására. A (VII) általános képletű vegyülettel végzett reagáltatást a fenti A. módszernél ismertetett oldószeresekhez hasonló oldószeresekben hajthatjuk végre. Rendszerint 20 °C és 130 °C, előnyösen 60 °C és 120 °C közötti hőmérsékleten végezzük a reagáltatást. 1 mol (VI) általános képletű vegyületre vonatkoztatva rendszerint 1–3 mólekvalens, előnyösen 1–2 mólekvalens (VII) általános képletű vegyületet használunk. A reakcióidő nem lényeges paraméter.

C. módszer

Az R helyén hidrogénatomtól eltérő helyettesítőt hordozó (I) általános képletű vegyületek előállíthatók a

C. módszerrel is. Ezt a módszert úgy hajtjuk végre, hogy egy, R helyén hidrogénatomtól eltérő helyettesítőt hordozó (II) általános képletű kiindulási vegyületet valamely COX₂ vagy CX₃OCOX általános képletű vegyülettel – ezekben a képletekben X jelentése a korábban megadott –, így például foszgénrel vagy klór-szén-sav-triklór-metil-észterrel (dimer foszgén) reagáltatunk, egy (VIII) általános képletű vegyületet kapva. Ezt a reagáltatást az A. módszernél ismertetett közömbös oldószeresekhez hasonló oldószerben hajtjuk végre. A reagáltatáshoz használhatunk egy bázist, így például trietil-amin, tributil-amin, N-metil-morfolint, piridint vagy kinolint. A reagáltatást rendszerint 0 °C és 60 °C, előnyösen 10 °C és 40 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. Ha például foszgént vagy klór-szén-sav-triklór-metil-észtert használunk, akkor ezeknek a reagenseknek a mennyiségét R helyén hidrogénatomtól eltérő helyettesítőt hordozó (II) általános képletű kiindulási anyagra vonatkoztatva 1–6 mólekvalens, előnyösen 2–5 mólekvalens értékben (foszgénre vonatkoztatva) állapítjuk meg.

Egy így képződött (VIII) általános képletű vegyületet ismert módon elkülöníthetünk, vagy pedig elkülönítés nélkül közvetlenül a reakcióelegyben reagáltatunk valamely (VII) általános képletű vegyülettel, R helyén hidrogénatomtól eltérő helyettesítőt hordozó (I) általános képletű terméket kapva. Ezt a reagáltatást is az A. módszernél ismertetett közömbös oldószeresekhez hasonló oldószerben hajthatjuk végre. A reakciósebesség gyorsítható a (VIII) általános képletű vegyületek előállításánál említett valamelyik bázis jelenlétében. A reagáltatást rendszerint 20 °C és 150 °C, előnyösen 60 °C és 120 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. Továbbá a reakciósebesség gyorsítása céljából a reakcióelegyhez adagolhatunk 4-(dimetil-amino)-piridint is.

D. módszer

Az m = 1 értékű (I) általános képletű vegyületek, azaz az (I^b) általános képletű vegyületek előállíthatók egy megfelelő, m = 0 értékű (I) általános képletű vegyület, azaz egy (I^c) általános képletű vegyület oxidálása útján. Ezt a reagáltatást hidrogén-peroxidot vagy egy szerves persavat, így például perhangyasavat, perecetsavat, pertrifluor-ecetsavat, perbenzoesavat, vagy 3-klór-perbenzoesavat használva hajthatjuk végre. Bár a reakciókörülmények függenek az alkalmazott oxidálószer milyenségétől, a reagáltatást oldószerben, így például hangyasavban, ecetsavban, trifluor-ecetsavban vagy ezek valamelyikének vizes oldatában, kloroformban vagy diklór-metánban, rendszerint 10 °C és 100 °C, előnyösen 20 °C és 80 °C közötti hőmérsékleten hajthatjuk végre. 1 mol (I^c) általános képletű vegyületre vonatkoztatva az oxidálószer mennyiségét 1 mol és 10 mol, előnyösen 1 mol és 5 mol közötti mennyiségben választjuk meg.

A fenti A–D. módszerekkel előállított (I) általános képletű vegyületek közül gyűrűjükön rövid szénláncú alkoxicsoportot vagy alkoxicsoportokat hordozó vegyületek átalakíthatók kívánt esetben hidroxilcsoportot

vagy hidroxilcsoportokat hordozó vegyületekké például bór-tribromiddal végzett reagáltatás útján. Ezt a reagáltatást rendszerint oldószerben (így például diklórmetánban, kloroformban, szén-tetrakloridban, benzolban vagy toluolban) -20°C és $+80^{\circ}\text{C}$, előnyösen 0°C és 30°C közötti hőmérsékleten hajthatjuk végre. A rövid szénláncú alkoxicsoportha vonatkoztatva a bór-tribromid mennyiségét 1 mólekivivalens és 10 mólekivivalens, előnyösen 1 mólekivivalens és 5 mólekivivalens közötti mennyiségben választjuk meg.

Ha a fenti módszerekkel előállított (I) általános képletű vegyületek a gyűrűk bármelyikén alkanoil-oxi csoportot hordoznak, akkor ezek a csoportok kívánt esetben hidroxilcsoporttá alakíthatók hidrolízis útján. A hidrolízises reakciót rendszerint egy alkálifém-hidroxiddal vagy alkáliföldfém-hidroxiddal, így például nátrium-hidroxiddal, kálium-hidroxiddal vagy bárium-hidroxiddal hajtjuk végre oldószer (így egy alkohol, például metanol, etanol vagy propanol) jelenlétében. A reagáltatást 0°C és 100°C , előnyösen 20°C és 80°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A fentiekben ismertetett módszerekkel előállított (I) általános képletű célvegyületeket a szokásos elkülönítési és tisztítási módszerekkel, így például kondenzálással, oldószeres extrahálással, oszlopkromatográfiával vagy átkristályosítással különíthetjük el és tisztíthatjuk.

Ha valamely, bázikus nitrogénatomot vagy nitrogénatomokat tartalmazó (I) általános képletű vegyület szabad formában kapunk, vagy (és) a molekulában savas csoport vagy csoportok, így például karboxilcsoport szabad formában van, akkor ezek sóit hagyományos módszerekkel képezhetjük. Továbbá ha valamely (I) általános képletű vegyületet só formájában kapjuk, akkor ezt a só szokásos módon szabad formává alakíthatjuk át.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek erős gátló hatást fejtenek ki az ACAT enzimmel szemben, ugyanakkor akut toxicitásuk és ismételt beadás melletti toxicitásuk alacsony.

Ismeretes, hogy az ACAT az az enzim, amely a sejtekben a koleszterinnek hosszú szénláncú zsírsavakkal való észterezésében katalizátor szerepét tölti be, továbbá fontos szerepet játszik a koleszterinnek a vékonybelek által történő abszorbeálásában, illetve a koleszterin-észtereknek a sejtekben való akkumulálódásában. Így tehát az ACAT-inhibitorok képesek az élelemmel bejutott koleszterin abszorbeálódását a béltraktusban gátolni, meggátolják a vérben a koleszterinszint növekedését, gátolják továbbá a sejtekben a koleszterin-észterek akkumulálódását és így arterioszklerotikus panaszok kialakulását, végül összefoglalóan gátolják az érlemezésedet.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek tehát felhasználhatók biztonságos hatóanyagként hiperkoleszterolémia, ateroszklerózis és az ezek által okozott megbetegedések (így például ischémias szív-megbetegedések, például a miokardiális infarktus vagy cerebrovaszkuláris rendellenességek, például a cerebrális infarktus vagy az agyvérzés) megelőzésére és ke-

zelésére emlősöknél, például egérnél, patkánynál, nyúlnál, macskánál, kutyanál, lónál, szarvasmarhánál, juhánál, majomnál és az embernél.

Ha valamely (I) általános képletű vegyületet a fentiekben említett megbetegedések kezelésére hasznosítunk, akkor felhasználása történhet orálisan vagy parenterálisan a gyógyászatban szokásosan használt készítmények, így például porok, granulák, tabletták, kapszulák vagy injekciók formájában, amelyek szokásos módon a gyógyszergyártásban használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal történő összekeverés útján állíthatók elő. Előnyösen az (I) általános képletű vegyületeket orálisan adjuk be, ha a koleszterin abszorpciójának gátlása céljából alkalmazzuk az ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményeket. Az (I) általános képletű vegyületek dózisa számos tényezőtől, így például az adott vegyület típusától, a beadás módjától, valamint a kezelendő beteg állapotától és korától függ. Így például orális beadás esetén hiperkoleszterolémia kezelésénél egy felnőtt személynek valamely (I) általános képletű vegyületből naponta egy testtömegkilogramorra vonatkoztatva 0,005–50 mg, előnyösen 0,05–10 mg, különösen előnyösen 0,2–4 mg mennyiséget adunk be, előnyösen egy napra 1–3 adagra elosztva.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek előállításában használt kiindulási vegyületeket a következőképpen állíthatjuk elő.

30 E. módszer

Ezt a módszert az E reakcióvázlatban mutatjuk be. Ebben a reakcióvázlatban X^1 jelentése kilépőcsoport, míg a többi szimbólum jelentése a korábban megadott.

35 F. módszer

Ezt a módszert az F reakcióvázlatban mutatjuk be. Ebben a reakcióvázlatban R^{1a} jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, míg a többi szimbólum jelentése a korábban megadott.

40

G. módszer

Ezt a módszert a G reakcióvázlatban mutatjuk be. Ebben a reakcióvázlatban a szimbólumok jelentése a korábban megadott. A következőkben a fenti módszereket részletesebben ismertetjük.

45

E. módszer

A (II') általános képlet alá eső 3-amino-kinolinnak (IX) általános képlet alá eső 2-amino-benzofenonból kiinduló, illetve a (X) és (XI) képletű köztitermékeken át végbemenő előállítására ismertetnek módszereket a Journal of Chemical Society, 3914. oldal (1953) szakirodalmi helyen és a 6474/1973. számú japán közrebecsítási iratban. A (II') általános képletű vegyületek ezekkel a módszerekkel vagy ehhez hasonló módszerekkel állíthatók elő.

50

A (II') általános képletű vegyületek acetilezését a 3 798 226 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban vagy a Yakugaku Zasshi, 93, 1263 (1973) szakirodalmi helyen ismertetett módszerrel

60

vagy ehhez hasonló módszerrel végezhetjük, amikor megfelelő (XII) általános képletű vegyületeket kapunk.

Ezután egy így kapott (XII) általános képletű vegyületet valamely (XIII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, majd egy kapott (XIV) általános képletű vegyületet egy (II'') általános képletű vegyületté hidrolizálunk.

Egy (XII) és egy (XIII) általános képletű vegyület reagáltatását oldószerben, így például tetrahydrofuranban, dimetoxi-etánban vagy N,N-dimetil-formamidban hajthatjuk végre. A reagáltatást gyorsíthatjuk egy bázis, így például nátrium-hidrid, nátrium-metilát, nátrium-etilát, nátrium-amid vagy kálium-terc-butilát használatával. A reagáltatást rendszerint -10°C és $+120^{\circ}\text{C}$, előnyösen 0°C és 100°C közötti hőmérsékleten hajthatjuk végre. Ennél a reakciónál az X^1 kilépőcsoport halogénatom (így például klór-, bróm- vagy jódatom), 1-4 szénatomos alkán-szulfonil-oxicsoport (így például metán-szulfonil-oxi- vagy etán-szulfonil-oxicsoport), 1-4 szénatomos alkoxi-szulfonil-oxicsoport (így például metoxi-szulfonil-oxi- vagy etoxi-szulfonil-oxicsoport) vagy 6-10 szénatomos aril-szulfonil-oxicsoport (így például benzol-szulfonil-oxi- vagy p-toluol-szulfonil-oxicsoport) lehet. 1 mol (XII) általános képletű vegyületre vonatkoztatva a bázis és a (XIII) általános képletű vegyület mennyisége rendszerint 1-3 mólekvalens. Egy így kapott (XIV) általános képletű vegyületet ezután egy (II') általános képletű vegyületté hidrolizálunk. A hidrolizálást rendszerint oldószerben, így például egy alkoholban, például metanolban, etanolban vagy propanolban vagy pedig például ecetsavban hajthatjuk végre. A reagáltatáshoz célszerű egy ásványi sav, így például hidrogén-klorid, hidrogén-bromid vagy kénsav alkalmazása, rendszerint 1 mol (XIV) általános képletű vegyületre vonatkoztatva 2-20 mol, előnyösen 3-15 mol mennyiségben. A reagáltatást végrehajthatjuk 60°C és 120°C , előnyösen 70°C és 100°C közötti hőmérsékleten.

A (II'') általános képletű vegyületek előállíthatók továbbá valamely (II') általános képletű vegyületet valamely (XIII) általános képletű vegyülettel reagáltatva. Ezt a reagáltatást oldószerben, például szén-tetrakloridban, kloroformban, metilén-kloridban, acetonban, tetrahydrofuranban, dimetoxi-etánban vagy N,N-dimetil-formamidban, kívánt esetben egy bázis, így például kálium-karbonát, nátrium-karbonát vagy trietil-amin jelenlétében hajthatjuk végre. A reakcióhőmérséklet rendszerint -20°C és $+100^{\circ}\text{C}$, előnyösen 0°C és 60°C közötti lehet. 1 mol (II') általános képletű vegyületre vonatkoztatva a (XIII) általános képletű vegyület mennyisége 1-5 mol, előnyösen 1-2 mol.

F. módszer

Ezt a módszert a 3 798 226 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban vagy a Yakugaku Zasshi, 93, 1263 (1973) szakirodalmi helyen ismertetett módon vagy ehhez hasonló módon hajthatjuk végre.

G. módszer

Valamely (IX) általános képletű 2-amino-benzofe-

non-származéknak valamely (XVI) általános képletű alkoxi-metilén-malonsav-diészterrel végzett reagáltatását a Canadian Journal of Chemistry, 47, 489 (1969) szakirodalmi helyen ismertetett módszerrel vagy ehhez hasonló módszerrel hajthatjuk végre. Egy így kapott (XVII) általános képletű vegyületet ezután hevítés közben nátrium-kloriddal vagy lítium-kloriddal reagáltatunk, amikor egy (XIX) általános képletű kinolin-3-karbonsav-észtert kapunk. Ezt a reagáltatást előnyösen oldószerben, így például dimetil-szulfoxidban, szulfolánban vagy N,N-dimetil-formamidban, 120°C és 220°C , előnyösen 150°C és 200°C közötti hőmérsékleten hajthatjuk végre. 1 mol (XVII) általános képletű vegyületre vonatkoztatva rendszerint 1-20 mólekvalens, előnyösen 2-10 mólekvalens nátrium-kloridot vagy lítium-kloridot használunk. Feltételezzük, hogy a reagáltatás során köztermékként egy (XVIII) általános képletű vegyület képződik, majd ez utóbbi vízkilépéssel ciklizálódik, egy (XIX) általános képletű vegyületet adva. Egy utóbbi vegyületet ezután egy bázissal hidrolízisnek vetünk alá, egy (IV) általános képletű vegyületet kapva. Ezt a hidrolizálást rendszerint oldószerben, például metanolban, etanolban vagy propanolban hajthatjuk végre, és a reakciósebesség gyorsítása céljából egy alkálifém-hidroxidot vagy alkáliföldfém-hidroxidot, így például nátrium-hidroxidot, kálium-hidroxidot vagy bárium-hidroxidot adunk a reakcióelegyhez. A reagáltatást 20°C és 100°C , előnyösen 30°C és 90°C közötti hőmérsékleten hajthatjuk végre.

Az E., F. és G. módszerekkel előállított (II'), (II'') és (IV) általános képletű vegyületeket mint kiindulási vegyületeket tehát a találmány szerinti eljárásban hasznosítjuk, szokásos módon végzett elkülönítés után vagy pedig elkülönítés nélkül, annak a reakcióelegynek a formájában, amelyben előállítottuk ezeket a vegyületeket.

Az A vagy B gyűrűben helyettesített tiocsoportot hordozó (XI) általános képletű 3-nitro-származékok előállíthatók továbbá például a H. módszer értelmében. Ezt a módszert a H reakcióvázlatban mutatjuk be. Ebben a reakcióvázlatban a félkörívhez kapcsoló szubsztituensek jelenléte arra utal, hogy az A gyűrű és/vagy a B gyűrű a félkörívhez kapcsolódó szubsztituensekkel helyettesített, továbbá R^{2a} adott esetben halogénezett rövid szénláncú alkilcsoportot jelent és X' jelentése a korábban megadott.

H. módszer

E módszer első lépése értelmében egy (XXI) általános képletű vegyületet állítunk elő úgy, hogy egy, az A és/vagy B gyűrűben metoxicsoporttal vagy -csoportokkal szubsztituált (XX) általános képletű vegyületet hidrogén-bromiddal reagáltatva demetilezésnek vetünk alá. Ezt a reagáltatást rendszerint visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralás közben, oldószerként vizes hidrogén-bromid-oldatot használva hajthatjuk végre. A reakcióelegyhez a kiindulási vegyület feloldása céljából adott esetben ecetsavat adhatunk.

Egy így kapott (XXI) általános képletű fenol-származékot ezután N,N-dimetil-tio-karbamoid-kloriddal

reagáltatunk, egy (XXII) általános képletű vegyületet kapva. Ezt a reagáltatást előnyösen közömbös oldószerben, például dietil-éterben, dioxánban, tetrahidrofuranban, kloroformban, diklór-metánban, etil-acetátban vagy N,N-dimetil-formamidban, -10°C és 80°C , előnyösen 0°C és 60°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. 1 mol (XXI) általános képletű vegyületre vonatkoztatva rendszerint 1–2 mólekivalens, előnyösen 1–1,5 mólekivalens N,N-dimetil-tio-karbamoil-kloridot használunk.

Egy (XXII) általános képletű vegyületet ezután egy (XXIII) általános képletű vegyületté alakítunk át 150°C és 250°C , előnyösen 170°C és 230°C közötti hőmérsékleten végzett hevítéssel. Az átalakítási reakciót rendszerint úgy hajtjuk végre, hogy egy (XXII) általános képletű vegyületet olvadáspontjánál magasabb hőmérsékleten hevítünk, oldószer alkalmazása nélkül.

Egy (XXIII) általános képletű vegyület hidrolizálását rendszerint bázikus körülmények között hajtjuk végre. A reakciót előnyösen oldószerben, például metanolban, etanolban, propanolban, 2-metoxi-etanolban, dioxánban vagy dimetoxi-etánban, például nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid vagy bárium-hidroxid jelenlétében, rendszerint 10°C és 100°C , előnyösen 20°C és 90°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

Egy (XXIV) általános képletű vegyület alkilezését úgy hajtjuk végre, hogy az $\text{R}^{2a}\text{-X}^1$ általános képletű alkilezőszerrel végzett reagáltatást oldószerben, így például metanolban, etanolban, propanolban, dimetoxi-etánban, dioxánban, tetrahidrofuranban, acetonban vagy N,N-dimetil-formamidban, bázis, így például kálium-karbonát, nátrium-karbonát, kálium-hidroxid vagy nátrium-hidroxid jelenlétében végezzük. A reakcióhőmérséklet rendszerint -10°C és 100°C , előnyösen 0°C és 80°C közötti. 1 mólekivalens (XXIV) általános képletű vegyületre vonatkoztatva rendszerint 1–2 mólekivalens, előnyösen 1–1,5 mólekivalens $\text{R}^{2a}\text{-X}^1$ általános képletű alkilezőszerrel használunk. Ha egy ilyen alkilezőszer gáz halmazállapotú, akkor a reagáltatást úgy hajtjuk végre, hogy főlegben vett mennyiségét vezetjük bele a reakcióelegybe. Egy így kapott (XI') általános képletű vegyületet azután szokásos módon különíthetünk el, vagy pedig további elkülönítés nélkül, közvetlenül a reakcióelegyet használhatjuk fel egy következő eljárási lépésben kiindulási anyagként.

Az A vagy B gyűrűben helyettesített hidroxilcsoportot hordozó (XI) általános képletű 3-nitro-származékok előállíthatók például az I. módszerrel, amelyet az I reakcióvázlatban mutatunk be. Ebben a reakcióvázlatban a félkör alakú gyűrűhöz kapcsolódó helyettesítő arra utal, hogy az A és/vagy B gyűrű helyettesítve lehet legalább egy $\text{R}^{2a}\text{-O}$ -csoporttal, míg a többi szimbólum jelentése a korábban megadott.

I. módszer

Valamely, a H. módszerrel kapott (XXI) általános képletű köztiterméket valamely $\text{R}^{2a}\text{-X}^1$ általános képletű vegyülettel reagáltatunk, amikor egy (XI) általános

képletű vegyületet kapunk. Ezt a reagáltatást a fenti H. módszernél a (XIV) általános képletű vegyületek és $\text{R}^{2a}\text{-X}^1$ általános képletű vegyületek reagáltatására ismertetett módszerhez hasonló módon hajthatjuk végre. Egy így kapott (XI) általános képletű vegyületet azután elkülönítés nélkül mint kiindulási vegyületet felhasználhatjuk magának a reakcióelegynek a formájában, bár kívánt esetben ismert módon elkülöníthetjük.

A (XI) általános képletű vegyületek közvetlenül is előállíthatók úgy a J. módszer értelmében, hogy az E. módszer értelmében használt metazonsav helyett valamely (XXV) általános képletű nitro-enamin-származékot használunk. Ezt a módszert a J reakcióvázlatban mutatjuk be. Ebben a reakcióvázlatban R^6 és R^7 egymástól függetlenül rövid szénláncú alkilcsoportot, fenilcsoportot vagy benzilcsoportot jelent, vagy együtt gyűrűt alkotnak azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak.

J. módszer

R^6 és R^7 jelentésében a rövid szénláncú alkilcsoport célszerűen 1–4 szénatomos alkilcsoport, így például metil-, etil-, propil-, izopropil- vagy butilcsoport. Ha R^6 és R^7 együtt gyűrűt alkotnak a szomszédos nitrogénatommal, akkor ez a gyűrű tartalmazhat egy oxigénatomot is. Így például a gyűrű lehet 5–7 tagú, azaz például pirrolidin-, piperidin-, homopiperidin- vagy morfolingyűrű.

A (IX) általános képletű vegyületeknek a (XXV) általános képletű vegyületekkel való reagáltatását rendszerint oldószerben, egy sav jelenlétében hajtjuk végre. Oldószerként használhatunk például etil-acetátot, acetont, benzolt vagy toluolt, míg savként például hidrogén-kloridot, hidrogén-bromidot, benzol-szulfonsavat, p-toluol-szulfonsavat vagy metán-szulfonsavat. Savként használhatunk vízmentes savat vagy egy sav vizes oldatát. A reagáltatást végrehajthatjuk homogén rendszerben vagy pedig az oldószerből és vízből álló kétfázisú rendszerben. Egy mól (IX) általános képletű vegyületre vonatkoztatva általában 1–10 mol, előnyösen 2–6 mol (XXV) általános képletű vegyületet használunk, hasonló módon 1 mol (IX) általános képletű vegyületre vonatkoztatva 1–20 mol, előnyösen 2–10 mol savat hasznosítunk. A reakcióhőmérséklet általában 20°C és 100°C , előnyösen 50°C és 80°C közötti.

A (XIX) általános képletű vegyületek előállíthatók a K. módszer értelmében közvetlenül úgy, hogy a G. módszer értelmében használt (XVI) általános képletű vegyületek helyett (XXVI) általános képletű vegyületeket hasznosítunk. Ezt a módszert a K reakcióvázlatban mutatjuk be. Ebben a reakcióvázlatban a szimbólumok jelentése a korábban megadott.

K. módszer

A reagáltatást rendszerint oldószerben, így például benzolban, toluolban vagy xilolban, egy savas katalizátor, így például benzol-szulfonsav vagy p-toluol-szulfonsav jelenlétében hajtjuk végre. Egy mól (IX) általános képletű vegyületre vonatkoztatva rendszerint 1–

5 mol, előnyösen 1–3 mol (XXVI) általános képletű vegyületet, illetve 0,01–1 mol, előnyösen 0,05–0,5 mol savat használunk. A reagáltatást rendszerint az alkalmazott oldószer forráspontjának megfelelő hőmérsékleten hajtjuk végre, előnyösen úgy, hogy a reakció során felszabaduló vizet eltávolítjuk.

A (XXVIII) általános képletű vegyületek előállíthatók a K reakcióvázlat értelmében használt (XXVI) általános képletű vegyületek helyett (XXVII) általános képletű vegyületeket használva, majd a (XXVIII) általános képletű vegyületeket (XXIX) általános képletű vegyületekkel reagáltatva előállíthatjuk a L. módszer értelmében a (II) általános képletű vegyületeket. Ezt a módszert az L reakcióvázlatban mutatjuk be. Ebben a reakcióvázlatban a szimbólumok jelentése a korábban megadott.

L. módszer

Valamely (IX) általános képletű vegyületnek valamely (XVII) általános képletű vegyülettel való reagáltatását hasonló módon hajthatjuk végre, mint a (IX) általános képletű vegyületeknek a J. módszer értelmében a (XVI) általános képletű vegyületekkel való reagáltatását. Ezután egy így kapott (XVIII) általános képletű vegyületet kapva. A hidrolízist savval vagy bázissal hajthatjuk végre. Savként használhatunk például hidrogén-kloridot, hidrogén-bromidot vagy kénsavat, míg bázisként például nátrium-hidroxidot vagy kálium-hidroxidot. A reagáltatást egy alkalmas oldószerben, például metanolban, etanolban, propanolban, dioxánban vagy dimetoxi-etánban, vagy pedig alternatív módon oldószer nélkül hajthatjuk végre. A reakcióhőmérséklet 0 °C és 100 °C, előnyösen 20 °C és 80 °C közötti lehet.

Alternatív módon egy (XVIII) általános képletű vegyületet egy (XXIX) általános képletű vegyületté átalakíthatunk hidrogén-peroxiddal egy bázis jelenlétében végzett oxidálás útján. Ezt a reagáltatást a hidrolízises reakcióhoz használt oldószerekhez hasonló oldószerben hajtjuk rendszerint végre egy bázis, így például nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid jelenlétében. 1 mol (XVIII) általános képletű vegyületre vonatkoztatva 1–10 mol, előnyösen 1,5–5 mol bázist, illetve hidrogén-peroxidot használunk. A reakcióhőmérséklet 10 °C és 100 °C, előnyösen 20 °C és 80 °C közötti lehet.

Ezután egy így kapott (XXIX) általános képletű vegyületet elemi brómmal vagy klórral reagáltatunk bázis jelenlétében, azaz az úgynevezett Hofmann-reakciót hajtjuk végre, amikor egy megfelelő (II) általános képletű vegyületet kapunk. Ezt a reagáltatást úgy hajtjuk végre, hogy valamely (XXIX) általános képletű vegyületet elemi brómmal vagy klórral reagáltatunk oldószerben egy bázis jelenlétében. Oldószerként használhatunk például dioxánt, dimetoxi-etánt, metanolt vagy etanolt, míg bázisként például nátrium-hidroxidot vagy kálium-hidroxidot. A reagáltatást közelebről úgy hajtjuk végre, hogy valamely (XXIX) általános képletű vegyület és a bázis keverékéhez adjuk hozzá a brómot vagy a klórt, vagy pedig alternatív módon a bázist

brómmal vagy klórral reagáltatjuk, és ezt követően az így képződött hipobrómos savat vagy hipoklóros savat reagáltatjuk a (XXIX) általános képletű vegyülettel, rendszerint –10 °C és +100 °C, előnyösen 0 °C és 80 °C közötti hőmérsékleten. Ha a reakcióhőmérséklet alacsony, akkor először egy (VI) általános képletű izocianáto-származék képződik, melyet azután egy (II) általános képletű vegyületté hidrolizálunk. Így tehát általában előnyös a reagáltatást lépésenként végrehajtani, azaz először a reagáltatást 0 °C és 20 °C között végezni, és ezután fokozatosan emelni a reakcióhőmérsékletet. 1 mol (XXIX) általános képletű vegyületre vonatkoztatva 2–8 mol, előnyösen 4–6 mol bázist, illetve 1–3 mol, előnyösen 1–1,5 mol elemi brómot vagy klórt használunk.

A (II) általános képletű vegyületek előnyös csoportját alkotják a (II⁶) általános képletű vegyületek. Az utóbbi képletben R⁵ jelentése a korábban megadott, míg az R¹, R², R³ és R⁴ közül kettő hidrogénatomtól eltérő helyettesítőt, éspedig halogénatomot és/vagy 1–4 szénatomos alkilcsoportot hordoz. Ebbe az előnyös csoportba tartoznak a (II^b) általános képletű vegyületek sói is.

Az L. módszer értelmében használt (XXVIII) általános képletű köztermékeket az M. módszer értelmében (IV) általános képletű vegyületekké hidrolizálhatjuk. Ezt a módszert az M reakcióvázlatban mutatjuk be.

M. módszer

Ezt a hidrolízises reakciót savval vagy bázissal egy oldószerben, de előnyösen bázissal hajthatjuk végre. Oldószerként például metanolt, etanolt, propanolt, 2-propanolt vagy 2-metoxi-etanolt, illetve bázisként nátrium-hidroxidot vagy kálium-hidroxidot használhatunk. 1 mol (XVIII) általános képletű vegyületre vonatkoztatva rendszerint 2–20 mol, előnyösen 3–10 mol bázist használunk. A reagáltatást rendszerint 60 °C és 150 °C, előnyösen 80 °C és 130 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

Az E. módszer végrehajtása során a kiindulási (IX) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk a Journal of Organic Chemistry, 26., 4488 (1961) vagy *ibid.*, 27., 3781 (1962) szakirodalmi helyeken ismertetett módszerrel vagy egy ehhez hasonló módszerrel. Az F. módszer során kiindulási anyagként használt (XV) általános képletű vegyületek előállíthatók például a 3 798 226 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban vagy a Yakugaku Zasshi, 93., 1263 (1973) szakirodalmi helyen ismertetett módszerrel vagy ehhez hasonló módszerrel.

A J. módszer során kiindulási anyagként használt (XXV) általános képletű vegyületek előállíthatók például a Synthesis, 260. oldal (1982) szakirodalmi helyen ismertetett módszerrel vagy ehhez hasonló módon.

Aktivitási vizsgálatok

Az (I) általános képletű kinolinszármazékok és sóik kiváló hatását bemutató farmakológiai kísérleti adatokat ismertetünk a következőkben.

1. ACAT-gátló aktivitás

Az ACAT enzimet Heider és munkatársai által a *Journal of Lipid Research*, 24., 1127 (1982) szakirodalmi helyen ismertetett módszerrel állítjuk elő 20 órán át éheztetett, 6 hetes hím Sprague–Dawley patkányok vékonybelének működő mikroszóma-frakciójából.

Az ACAT-aktivitást Helgerud és munkatársai által a *Journal of Lipid Research*, 22., 271 (1981) szakirodalmi helyen ismertetett módszer szerint számítjuk ki, azaz úgy, hogy mérjük a (1-¹⁴C)-oleoil-CoA és endogén koleszterin anyagokból képzett, jelzett koleszterin-észter mennyiségét.

10⁻⁶ mol és 10⁻⁸ mol közötti koncentrációkban használva a kísérleti vegyületeket a jelzett koleszterin-észter képződésének gátlási arányát százalékokban kifejezve megadjuk az 1. táblázatban mint az ACAT gátlási arány mértékét.

1. táblázat

Kísérleti vegyület (példa sorszáma)	Koncentráció (mol)	ACAT gátlási arány (%)
1.	10 ⁻⁶	88,3
4.	10 ⁻⁶	75,0
11.	10 ⁻⁶	85,5
13.	10 ⁻⁶	84,5
14.	10 ⁻⁶	90,1
15.	10 ⁻⁶	91,6
17.	10 ⁻⁶	91,6
18.	10 ⁻⁶	85,9
21.	10 ⁻⁶	91,8
22.	10 ⁻⁶	96,8
23.	10 ⁻⁶	98,0
23.	10 ⁻⁷	94,1
23.	10 ⁻⁸	34,3
24.	10 ⁻⁶	88,5
25.	10 ⁻⁶	77,0
26.	10 ⁻⁶	87,4
27.	10 ⁻⁶	97,2
28.	10 ⁻⁶	92,7
29.	10 ⁻⁶	98,2
30.	10 ⁻⁶	98,5
31.	10 ⁻⁶	96,9
32.	10 ⁻⁶	98,9
32.	10 ⁻⁸	52,1
33.	10 ⁻⁶	99,2
34.	10 ⁻⁶	99,3
35.	10 ⁻⁶	97,0
36.	10 ⁻⁶	95,6
37.	10 ⁻⁶	87,8
38.	10 ⁻⁶	98,3
39.	10 ⁻⁶	98,5

Kísérleti vegyület (példa sorszáma)	Koncentráció (mol)	ACAT gátlási arány (%)
39.	10 ⁻⁸	43,3
46.	10 ⁻⁶	75,7
50.	10 ⁻⁶	96,8
51.	10 ⁻⁶	97,2
52.	10 ⁻⁶	97,9
53.	10 ⁻⁶	85,7
54.	10 ⁻⁶	80,7
55.	10 ⁻⁶	97,6
58.	10 ⁻⁶	88,5
59.	10 ⁻⁶	97,5
60.	10 ⁻⁶	95,1
62.	10 ⁻⁶	97,3
63.	10 ⁻⁶	94,4
64.	10 ⁻⁶	69,7
67.	10 ⁻⁶	90,1
68.	10 ⁻⁶	98,0
69.	10 ⁻⁶	78,2
70.	10 ⁻⁶	97,7
71.	10 ⁻⁶	98,0
72.	10 ⁻⁶	97,3
73.	10 ⁻⁶	99,6
74.	10 ⁻⁶	99,3
75.	10 ⁻⁶	61,2
77.	10 ⁻⁶	96,2
78.	10 ⁻⁶	98,2
79.	10 ⁻⁶	79,9
80.	10 ⁻⁶	95,9
81.	10 ⁻⁶	97,9
83.	10 ⁻⁶	87,3

Az 1. táblázat adatai világosan megmutatják, hogy az (I) általános képletű kinolinszármazékok és sóik kiváló ACAT gátló hatásúak.

2. A vérplazma koleszterin szintjének csökkentése koleszterinnel etetett patkányoknál

7 hetes hím Sprague–Dawley patkányokat 3 napon át 1% koleszterint tartalmazó táppal (0,5% kolsavat és 5% olívaolajat tartalmaz) táplálunk, majd a patkányokat a vérplazma koleszterin szintje szerint csoportosítjuk és 4 napon át ugyanezen összetételű, de járulékosan 0,0005% kísérleti vegyületet is tartalmazó táplálékkal etetjük. Az etetési ciklus befejezése utáni napon reggel 8,30 perc és 10 óra között a patkányoktól vérmintákat veszünk, majd a vérplazmában a koleszterin szintet enzimatikusan meghatározzuk. A patkányok által elfogyasztott kísérleti vegyület mennyiségét a patkányok által elfogyasztott táplálék mennyisége alapján számítjuk ki.

Miként az alábbi 2. táblázatból látható, a kísérleti vegyületek szignifikáns módon csökkentik koleszterinnel táplált patkányoknál a vérplazma koleszterin szintjét.

2. táblázat

Kísérleti vegyület (példa sorszáma)	Dózis (mg/kg/nap)	Koleszterin vér- szérumban (mg/dl)
Kontroll	0	240±85
23.	0,40±0,03	126±33*
30.	0,45±0,02	143±21*
32.	0,43±0,04	119±46*

A 2. táblázatban megadott értékek átlagértékek ± standard deviációk.

*p 0,05 (T – teszt versus kontrollcsoport)

Egyértelmű tehát a 2. táblázat alapján, hogy az (I) általános képletű kinolinszármazékok és sóik kiváló hatásúak a vérplazma koleszterin szintjének csökkentésében.

A találmányt közelebbről a következő kiviteli példák és referenciapéldák kívánjuk megvilágítani. Ezekben a kiviteli példákban és referenciapéldákban az oszlopkromatográfiás tisztításoknál az eluátum összetételét vékonyréteg-kromatográfiásan határoztuk meg. A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatokhoz a Merck Co. Inc. cég által szállított, Silica gel 60F₂₅₄ márkanevű vékonyréteg-kromatográfiás lemezeket használtuk. Futtatószerként ugyanakkor ugyanazt az oldószert használtuk, mint amelyiket az oszlopkromatografálásnál az eluáláshoz hasznosítottuk. Detektáláshoz UV-detektort használtunk. Az oszlopkromatografálásnál szilikagélként a Merck cég által Silica gel 60 (70–230 mesh) márkaneven szállított anyagot használtuk.

A példákban a szobahőmérséklet alatt 15–25 °C hőmérséklettartományt értünk.

1. példa

509 mg 3-amino-6-klór-4-fenil-kinolin 8 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készült oldatához hozzáadunk 0,24 ml 2,4-difluor-fenil-izocianátot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 20 órán át állni hagyjuk. A kivált kristályokat kiszűrjük, majd a szűrletet bepároljuk és a kicsapódott kristályokat szűrővel elkülönítjük. A két kristálymennyiséget kombináljuk, majd etanolból átkristályosítjuk. Így 638 mg (77,8%) mennyiségben 206–207 °C olvadáspontú színtelen kristályok alakjában 6-klór-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-4-fenil-kinolint kapunk.

Elemzési eredmények a C₂₂H₁₄ClF₂N₃O képlet alapján:

számított: C 64,48% H 3,44% N 10,25%;
talált: C 64,23% H 3,55% N 10,04%.

A következőkben ismertetésre kerülő 2–39. példák célvegyületeit az 1. példában ismertetett módszerhez hasonló módon, egy megfelelő 3-amino-kinolinszármazékot és egy megfelelő izocianátot reagáltatva állítjuk elő.

2. példa

6-klór-3-[3-(4-fluor-fenil)-ureido]-4-fenil-kinolin; op.: 205–207 °C (etanolból átkristályosítva). Hozam: 66,5%.

5 Elemzési eredmények a C₂₂H₁₅ClFN₃O képlet alapján:

számított: C 67,44% H 3,86% N 10,72%;
talált: C 67,63% H 3,87% N 10,76%.

10 3. példa

6-klór-3-[3-(3-fluor-fenil)-ureido]-4-fenil-kinolin; op.: 213–214 °C (acetontól átkristályosítva). Hozam: 84,1%.

15 Elemzési eredmények a C₂₂H₁₅ClFN₃O képlet alapján:

számított: C 67,44% H 3,86% N 10,72%;
talált: C 67,51% H 3,86% N 10,64%.

4. példa

20 6-klór-3-[3-(2-fluor-fenil)-ureido]-4-fenil-kinolin; op.: 197–198 °C (acetontól és hexán elegyéből átkristályosítva). Hozam: 77,3%.

Elemzési eredmények a C₂₂H₁₅ClFN₃O képlet alapján:

25 számított: C 67,44% H 3,86% N 10,72%;
talált: C 67,32% H 3,86% N 10,70%.

5. példa (referencia)

30 6-klór-3-[3-(3-metil-fenil)-ureido]-4-fenil-kinolin; op.: 204–206 °C (acetontól és etanol elegyéből átkristályosítva). Hozam: 78,2%.

Elemzési eredmények a C₂₃H₁₈ClN₃O képlet alapján:

35 számított: C 71,22% H 4,68% N 10,83%;
talált: C 71,16% H 4,67% N 10,89%.

6. példa (referencia)

40 6-klór-4-fenil-3-[3-(3-trifluor-metil-fenil)-ureido]-kinolin; op.: 203–204 °C (acetontól és diizopropil-éter elegyéből átkristályosítva). Hozam: 80,5%.

Elemzési eredmények a C₂₃H₁₅ClF₃N₃O képlet alapján:

számított: C 62,52% H 3,42% N 9,51%;
talált: C 62,73% H 3,71% N 9,23%.

45

7. példa (referencia)

6-klór-3-[3-(2,4-dimetoxi-fenil)-ureido]-4-fenil-kinolin; op.: 210–211 °C (acetontól és etanol elegyéből átkristályosítva). Hozam: 41,5%.

50 Elemzési eredmények a C₂₄H₂₀ClN₃O₃ képlet alapján:

számított: C 66,44% H 4,65% N 9,68%;

talált: C 66,38% H 4,55% N 9,63%.

8. példa (referencia)

55 6-klór-3-[3-(3,4-diklór-fenil)-ureido]-4-fenil-kinolin; op.: 226–227 °C (acetontól átkristályosítva). Hozam: 79,3%.

Elemzési eredmények a C₂₂H₁₄Cl₂N₃O képlet alapján:

60 számított: C 59,68% H 3,19% N 9,49%;
talált: C 59,63% H 3,07% N 9,55%.

9. példa (referencia)

6-klór-3-[3-(2,5-diklór-fenil)-ureido]-4-fenil-kinolin (aceton-szolvát); op.: 191–192 °C (aceton és diizopropil-éter elegyéből átkristályosítva). Hozam: 82,8%.

Elemzési eredmények a $C_{22}H_{14}Cl_3N_3O \cdot C_3H_6O$ képlet alapján:

számított:	C 59,96%	H 4,03%	N 8,39%;
talált:	C 60,04%	H 4,04%	N 8,42%.

10. példa (referencia)

6-klór-3-[3-(2,4-diklór-fenil)-ureido]-4-fenil-kinolin; op.: 214–215 °C (acetonból átkristályosítva). Hozam: 74,2%.

Elemzési eredmények a $C_{22}H_{14}Cl_3N_3O$ képlet alapján:

számított:	C 59,68%	H 3,19%	N 9,49%;
talált:	C 59,53%	H 3,10%	N 9,45%.

11. példa

6-bróm-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-4-fenil-kinolin; op.: 195–197 °C (aceton és diizopropil-éter elegyéből átkristályosítva). Hozam: 82,1%.

Elemzési eredmények a $C_{22}H_{14}BrF_2N_3O$ képlet alapján:

számított:	C 58,17%	H 3,11%	N 9,25%;
talált:	C 57,96%	H 3,06%	N 9,11%.

12. példa

3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-4-fenil-kinolin ($1/2$ etanol-szolvát); op.: 193–195 °C (etanolból átkristályosítva). Hozam: 74,3%.

Elemzési eredmények a $C_{22}H_{15}F_2N_3O \cdot 1/2 C_2H_6O$ képlet alapján:

számított:	C 69,34%	H 4,55%	N 10,55%;
talált:	C 69,48%	H 4,55%	N 10,57%.

13. példa

3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6-metil-4-fenil-kinolin; op.: 189–191 °C (aceton és diizopropil-éter elegyéből átkristályosítva). Hozam: 72,0%.

Elemzési eredmények a $C_{23}H_{17}F_2N_3O$ képlet alapján:

számított:	C 70,94%	H 4,40%	N 10,79%;
talált:	C 70,88%	H 4,39%	N 10,80%.

14. példa

3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6-etil-4-fenil-kinolin; op.: 189–190 °C (etanolból átkristályosítva). Hozam: 70,5%.

Elemzési eredmények a $C_{24}H_{19}F_2N_3O$ képlet alapján:

számított:	C 71,45%	H 4,75%	N 10,42%;
talált:	C 71,28%	H 4,78%	N 10,29%.

15. példa

3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6-izopropil-4-fenil-kinolin; op.: 211–212 °C (etanolból átkristályosítva). Hozam: 74,5%.

Elemzési eredmények a $C_{25}H_{21}F_2N_3O$ képlet alapján:

számított:	C 71,93%	H 5,07%	N 10,07%;
talált:	C 71,92%	H 5,04%	N 9,99%.

16. példa

3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-7-metil-4-fenil-kinolin; op.: 195–197 °C (acetonból átkristályosítva). Hozam: 76,2%.

5 Elemzési eredmények a $C_{23}H_{17}F_2N_3O$ képlet alapján:

számított:	C 70,94%	H 4,40%	N 10,79%;
talált:	C 70,99%	H 4,38%	N 10,67%.

10 17. példa

3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-4-fenil-6-(trifluor-metil)-kinolin; op.: 203–204 °C (etanolból átkristályosítva). Hozam: 65,3%.

Elemzési eredmények a $C_{23}H_{14}F_5N_3O$ képlet alapján:

15 számított:	C 62,31%	H 3,19%	N 9,48%;
---------------	----------	---------	----------

talált:	C 62,39%	H 3,12%	N 9,52%.
---------	----------	---------	----------

18. példa

20 3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6-metoxi-4-fenil-kinolin; op.: 126–130 °C (aceton és diizopropil-éter elegyéből átkristályosítva). Hozam: 87,7%.

Elemzési eredmények a $C_{23}H_{17}F_2N_3O$ képlet alapján:

25 számított:	C 68,14%	H 4,23%	N 10,37%;
talált:	C 68,20%	H 4,18%	N 10,19%.

19. példa

30 3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6,7-dimetoxi-4-fenil-kinolin; op.: 202–203 °C (metanolból átkristályosítva). Hozam: 77,2%.

Elemzési eredmények a $C_{24}H_{19}F_2N_3O$ képlet alapján:

számított:	C 66,20%	H 4,40%	N 9,65%;
------------	----------	---------	----------

talált:	C 65,92%	H 4,35%	N 9,49%.
---------	----------	---------	----------

35 20. példa

3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6-nitro-4-fenil-kinolin ($2/3$ aceton-szolvát); op.: 193–194 °C (acetonból átkristályosítva). Hozam: 76,3%.

Elemzési eredmények a $C_{22}H_{14}F_2N_4O_3 \cdot 2/3 C_3H_6O$ képlet alapján:

40 számított:	C 62,79%	H 3,95%	N 12,20%;
talált:	C 62,84%	H 4,05%	N 12,09%.

21. példa

45 4-(2-klór-fenil)-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-kinolin ($1/2$ etanol-szolvát); op.: 198–200 °C (etanolból átkristályosítva). Hozam: 85,5%.

Elemzési eredmények a $C_{22}H_{14}ClF_2N_3O \cdot 1/2 C_2H_6O$ képlet alapján:

50 számított:	C 63,82%	H 3,96%	N 9,71%;
talált:	C 63,57%	H 4,02%	N 9,64%.

22. példa

55 6-klór-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-4-(2-fluor-fenil)-kinolin op.: 218–220 °C (etanolból átkristályosítva). Hozam: 78,3%.

Elemzési eredmények a $C_{22}H_{13}ClF_3N_3O$ képlet alapján:

60 számított:	C 61,77%	H 3,06%	N 9,82%;
talált:	C 61,51%	H 3,03%	N 9,64%.

23. példa
6-klór-4-(2-klór-fenil)-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-kinolin; op.: 210–212 °C (aceton és víz elegyéből átkristályosítva). Hozam: 86,7%.

Elemzési eredmények a $C_{22}H_{13}Cl_2F_2N_3O$ képlet alapján:

számított: C 59,48% H 2,95% N 9,46%;
talált: C 59,28% H 2,88% N 9,37%.

24. példa
6-klór-4-(3-klór-fenil)-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-kinolin; op.: 207–208 °C (aceton és víz elegyéből átkristályosítva). Hozam: 68,1%.

Elemzési eredmények a $C_{22}H_{13}Cl_2F_2N_3O$ képlet alapján:

számított: C 59,48% H 2,95% N 9,46%;
talált: C 59,31% H 2,96% N 9,59%.

25. példa
6-klór-4-(4-klór-fenil)-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-kinolin; op.: 215–217 °C (etanolból átkristályosítva). Hozam: 74,1%.

Elemzési eredmények a $C_{22}H_{13}Cl_2F_2N_3O$ képlet alapján:

számított: C 59,48% H 2,95% N 9,46%;
talált: C 59,31% H 2,96% N 9,59%.

26. példa
6-klór-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-4-(4-metil-fenil)-kinolin; op.: 188–189 °C (etanolból átkristályosítva). Hozam: 79,7%.

Elemzési eredmények a $C_{23}H_{16}ClF_2N_3O$ képlet alapján:

számított: C 65,18% H 3,80% N 9,91%;
talált: C 65,19% H 3,78% N 9,79%.

27. példa
6-klór-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-4-(2-metil-fenil)-kinolin; op.: 219–220 °C (aceton és hexán elegyéből átkristályosítva). Hozam: 72,6%.

Elemzési eredmények a $C_{23}H_{16}ClF_2N_3O$ képlet alapján:

számított: C 65,18% H 3,80% N 9,91%;
talált: C 65,34% H 3,79% N 10,04%.

28. példa
6-klór-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-4-(4-metoxi-fenil)-kinolin; op.: 208–209 °C (etanolból átkristályosítva). Hozam: 82,7%.

Elemzési eredmények a $C_{23}H_{16}ClF_2N_3O_2$ képlet alapján:

számított: C 62,81% H 3,67% N 9,55%;
talált: C 62,86% H 3,70% N 9,50%.

29. példa
6-klór-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-4-(2-metoxi-fenil)-kinolin; op.: 221–222 °C (etanolból átkristályosítva). Hozam: 65,9%.

Elemzési eredmények a $C_{23}H_{16}ClF_2N_3O_2$ képlet alapján:

számított: C 62,81% H 3,67% N 9,55%;
talált: C 62,81% H 3,71% N 9,81%.

30. példa
4-(2-klór-fenil)-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6-metil-kinolin; op.: 225–226 °C (acetonból átkristályosítva). Hozam: 64,7%.

Elemzési eredmények a $C_{23}H_{16}ClF_2N_3O$ képlet alapján:

számított: C 65,18% H 3,80% N 9,91%;
talált: C 65,12% H 3,77% N 9,87%.

31. példa
3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6-metil-4-(2-metil-fenil)-kinolin; op.: 218–220 °C (aceton és benzol elegyéből átkristályosítva). Hozam: 65,7%.

Elemzési eredmények a $C_{24}H_{19}F_2N_3O$ képlet alapján:

számított: C 71,45% H 4,75% N 10,42%;
talált: C 71,26% H 4,65% N 10,30%.

32. példa
4-(2-klór-fenil)-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6,8-dimetil-kinolin; op.: 198–200 °C (aceton és benzol elegyéből átkristályosítva). Hozam: 61,4%.

Elemzési eredmények a $C_{24}H_{18}ClF_2N_3O$ képlet alapján:

számított: C 65,83% H 4,14% N 9,60%;
talált: C 65,67% H 4,13% N 9,71%.

33. példa
4-(2-klór-fenil)-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6-etil-kinolin; op.: 228–229 °C (acetonból átkristályosítva). Hozam: 75,4%.

Elemzési eredmények a $C_{24}H_{18}ClF_2N_3O$ képlet alapján:

számított: C 65,83% H 4,14% N 9,60%;
talált: C 65,80% H 4,14% N 9,61%.

34. példa
4-(2-klór-fenil)-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6-izopropil-kinolin; op.: 232–233 °C (acetonból átkristályosítva). Hozam: 79,3%.

Elemzési eredmények a $C_{25}H_{20}ClF_2N_3O$ képlet alapján:

számított: C 66,45% H 4,46% N 9,30%;
talált: C 66,34% H 4,45% N 9,30%.

35. példa
6-butil-4-(2-klór-fenil)-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-kinolin; op.: 202–203 °C (aceton és hexán elegyéből átkristályosítva). Hozam: 72,7%.

Elemzési eredmények a $C_{26}H_{22}ClF_2N_3O$ képlet alapján:

számított: C 67,02% H 4,76% N 9,02%;
talált: C 66,98% H 4,72% N 8,78%.

36. példa
4-(2-klór-fenil)-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6-fluor-kinolin; op.: 212–213 °C (aceton és hexán elegyéből átkristályosítva). Hozam: 68,3%.

Elemzési eredmények a $C_{22}H_{13}ClF_3N_3O$ képlet

alapján:

számított: C 61,77% H 3,06% N 9,82%;

talált: C 61,74% H 3,06% N 9,68%.

37. példa

3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6-(metil-tio)-4-fenil-kinolin; op.: 117–120 °C (metanolból átkristályosítva). Hozam: 89,4%.

Elemzési eredmények a $C_{23}H_{17}F_2N_3OS$ képlet alapján:

számított: C 65,55% H 4,07% N 9,97%;

talált: C 65,43% H 4,02% N 9,91%.

38. példa

6-klór-4-(2-klór-fenil)-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-8-metil-kinolin; op.: 199–201 °C (aceton és benzol elegyéből átkristályosítva). Hozam: 67,8%.

Elemzési eredmények a $C_{23}H_{15}Cl_2F_2N_3O$ képlet alapján:

számított: C 60,28% H 3,30% N 9,17%;

talált: C 60,25% H 3,30% N 9,04%.

39. példa

3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6,8-dimetil-4-(2-metil-fenil)-kinolin ($1/2$ etanol-szolvát); op.: 200–201 °C (etanolból átkristályosítva). Hozam: 66,0%.

Elemzési eredmények a $C_{25}H_{21}F_2N_3O \cdot 1/2 C_2H_6O$ képlet alapján:

számított: C 70,89% H 5,49% N 9,54%;

talált: C 70,63% H 5,41% N 9,46%.

40. példa

0,54 g 6-klór-3-(metil-amino)-4-fenil-kinolin, 0,48 ml 2,4-difluor-fenil-izocianát és 10 ml vízmentes toluol keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával 22 órán át forraljuk, majd bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, majd etil-acetát és etanol elegyéből átkristályosítjuk. Így 0,56 g (66%) mennyiségben 200–201 °C olvadáspontú színtelen kristályok alakjában 6-klór-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-1-metil-ureido]-4-fenil-kinolint kapunk.

Elemzési eredmények a $C_{23}H_{16}ClF_2N_3O$ képlet alapján:

számított: C 65,18% H 3,80% N 9,91%;

talált: C 65,24% H 3,70% N 9,81%.

A következő 41–44. példák szerinti vegyületeket a 40. példában ismertetett módszerhez hasonló módon állítjuk elő.

41. példa

6-klór-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-1-etil-ureido]-4-fenil-kinolin; op.: 141–142 °C (etanolból átkristályosítva). Hozam: 53,7%.

Elemzési eredmények a $C_{24}H_{18}ClF_2N_3O$ képlet alapján:

számított: C 65,83% H 4,14% N 9,60%;

talált: C 65,73% H 4,22% N 9,68%.

42. példa

3-[1-butil-3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6-klór-4-fenil-kinolin; op.: 66–69 °C (éter és hexán elegyéből átkristályosítva). Hozam: 59,5%.

5 Elemzési eredmények a $C_{26}H_{22}ClF_2N_3O$ képlet alapján:

számított: C 67,02% H 4,76% N 9,02%;

talált: C 67,06% H 4,85% N 8,99%.

43. példa

3-[1-benzil-3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6-klór-4-fenil-kinolin; op.: 150–152 °C (etanolból átkristályosítva). Hozam: 47%.

Elemzési eredmények a $C_{29}H_{20}ClF_2N_3O$ képlet alapján:

számított: C 69,67% H 4,03% N 8,40%;

talált: C 69,66% H 4,10% N 8,25%.

44. példa

6-klór-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-1-heptil-ureido]-4-fenil-kinolin; op.: 109–110 °C (etanolból átkristályosítva). Hozam: 29,7%.

Elemzési eredmények a $C_{29}H_{28}ClF_2N_3O$ képlet alapján:

25 számított: C 68,57% H 5,56% N 8,27%;

talált: C 68,67% H 5,55% N 8,05%.

45. példa

Keverés közben 353 mg 6-klór-3-(heptil-amino)-4-fenil-kinolin, 8 mg aktív szén, 0,14 ml trietil-amin és 6 ml vízmentes tetrahidrofuran keverékéhez cseppenként hozzáadunk 1,5 ml 10%-os, toluollal készült klórhangyasav-triklór-metil-észter-oldatot, majd ezt követően a reakcióelegyet 1 éjszakán át keverjük és ezután nitrogéngázt vezetünk át rajta a fülös foszgén eltávolítása céljából. Ezután a reakcióelegyhez hozzáadunk 126 mg 4-klór-anilin 6 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatát. Ezt követően 0,28 ml trietil-amint és 24 mg 4-(dimetil-amino)-piridint adagolunk, majd az így kapott keveréket visszafolyató hűtő alkalmazásával 12 órán át forraljuk. A képződött csapadékot szűréssel eltávolítjuk, majd a szűrletet bepároljuk. A maradékot etanolból átkristályosítjuk. Így 207 mg (40,9%) mennyiségben 180–182 °C olvadáspontú színtelen kristályok alakjában 6-klór-3-[3-(4-klór-fenil)-1-heptil-ureido]-4-fenil-kinolint kapunk.

45 Elemzési eredmények a $C_{29}H_{29}Cl_2N_3O$ képlet alapján:

számított: C 68,77% H 5,77% N 8,30%;

50 talált: C 69,00% H 5,80% N 8,01%.

46. példa

566 mg 6-klór-4-fenil-3-kinolin-karbonsav, 660 ml difenil-foszforil-azid és 10 ml dioxán keverékéhez hozzáadunk 0,34 ml trietil-amint, majd az így kapott keveréket szobahőmérsékleten 15 percen át, majd visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralás közben 20 percen át keverjük. Lehűtése után a reakcióelegyhez 310 mg 2,6-difluor-anilint adunk, majd az így kapott keveréket szobahőmérsékleten 15 percen át, és

ezután visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralás közben 30 percen át keverjük. Ezt követően vizes hígítást, majd etil-acetáttal extrahálást végzünk. Az extraktumot vízzel, 1 n vizes sósav-oldattal, vízzel, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és végül vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A maradékot átkristályosítva 562 mg (68,7%) mennyiségben 228–229 °C olvadáspontú szintelen tűkristályok alakjában 6-klór-3-[3-(2,6-difluor-fenil)-ureido]-4-fenil-kinolint kapunk.

Elemzési eredmények a $C_{22}H_{14}ClF_2N_3O$ képlet alapján:

számított: C 64,48% H 3,44% N 10,25%;
talált: C 64,64% H 3,40% N 10,01%.

47. példa

A 46. példában ismertetett módszerhez hasonló módon állítható elő 42,9%-os hozammal a 230–231 °C olvadáspontú (acetontól átkristályosítva) 6-klór-3-[3-(2,4-dimetil-fenil)-ureido]-4-fenil-kinolin.

Elemzési eredmények a $C_{24}H_{20}ClN_3O$ képlet alapján:

számított: C 71,73% H 5,02% N 10,46%;
talált: C 71,75% H 4,96% N 10,46%.

48. példa

A 46. példában ismertetett módszerhez hasonló módon állítható elő 22,0%-os hozammal a 243–244 °C olvadáspontú (acetontól átkristályosítva) 6-klór-3-[3-(2,4-difluor-benzil)-ureido]-4-fenil-kinolin.

Elemzési eredmények a $C_{23}H_{16}ClF_2N_3O$ képlet alapján:

számított: C 65,18% H 3,80% N 9,91%;
talált: C 64,91% H 3,72% N 9,71%.

49. példa

(1) 4-(2-klór-fenil)-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6,8-dimetil-kinolin	10 g
(2) laktóz	50 g
(3) kukoricakeményítő	15 g
(4) karboxi-metil-cellulóz-kalciumsó	44 g
(5) magnézium-sztearát	1 g
Összesen:	120 g
(1000 tablettában)	

Az (1), (2) és (3) komponensek teljes mennyiségét és a (4) komponensből 30 g-ot vízzel összegyúrunk, majd az így kapott keveréket vákuumban megszáritjuk és granulákká alakítjuk. A granulált port összekeverjük a (4) komponensből 14 g-mal és az (5) komponens teljes mennyiségével, majd ezután tablettázógépen 1000 tablettát sajtolunk. Egy tablettá 10 mg (1) komponens tartalmaz.

A következőkben ismertetésre kerülő 50–55. példák célvegyületeit az 1. példában ismertetett módszerhez hasonló módon állítjuk elő.

50. példa

6-klór-4-(2-klór-fenil)-3-[3-(4-klór-fenil)-ureido]-kinolin; op.: 217–219 °C (acetontól és benzoltól átkristályosítva). Hozam: 56,8%.

Elemzési eredmények a $C_{22}H_{14}Cl_3N_3O$ képlet alapján:

számított: C 59,68% H 3,19% N 9,49%;
talált: C 59,47% H 3,12% N 9,43%.

51. példa

4-(2-klór-fenil)-3-[3-(4-klór-fenil)-ureido]-6,8-dimetil-kinolin; op.: 219–221 °C (acetontól és benzoltól átkristályosítva). Hozam: 61,3%.

Elemzési eredmények a $C_{24}H_{19}Cl_2N_3O$ képlet alapján:

számított: C 66,06% H 4,39% N 9,63%;
talált: C 65,96% H 4,42% N 9,50%.

52. példa

6-klór-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-4-(2-metil-tio-fenil)-kinolin; op.: 219–221 °C (acetontól átkristályosítva). Hozam: 69,1%.

Elemzési eredmények a $C_{23}H_{16}ClF_2N_3OS$ képlet alapján:

számított: C 60,59% H 3,54% N 9,22%;
talált: C 60,75% H 3,46% N 9,29%.

53. példa

6-(difluor-metil-tio)-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-4-fenil-kinolin; op.: 110–112 °C (metanoltól átkristályosítva). Hozam: 20,6%.

Elemzési eredmények a $C_{23}H_{15}F_4N_3OS$ képlet alapján:

számított: C 60,39% H 3,31% N 9,19%;
talált: C 60,44% H 3,28% N 9,08%.

54. példa

6-(difluor-metoxi)-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-4-fenil-kinolin; op.: 102–104 °C (metanoltól átkristályosítva). Hozam: 58,5%.

Elemzési eredmények a $C_{23}H_{15}F_4N_3O_2$ képlet alapján:

számított: C 62,59% H 3,43% N 9,52%;
talált: C 62,50% H 3,31% N 9,44%.

55. példa

8-klór-4-(2-klór-fenil)-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6-metil-kinolin; op.: 220–222 °C (acetontól és benzoltól átkristályosítva). Hozam: 63,0%.

Elemzési eredmények a $C_{23}H_{15}Cl_2F_2N_3O$ képlet alapján:

számított: C 60,28% H 3,30% N 9,17%;
talált: C 59,98% H 3,20% N 9,13%.

56. példa

A 40. példában ismertetett módszerhez hasonló módon állítható elő 72,0%-os hozammal a 3-[1-butil-3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6-klór-4-(2-klór-fenil)-kinolin, amelynek olvadáspontja etil-acetát és hexán elegyből végzett átkristályosítás után 63–66 °C.

Elemzési eredmények a $C_{26}H_{21}Cl_2F_2N_3O$ képlet alapján:

számított: C 62,41% H 4,23% N 8,40%;
talált: C 62,37% H 4,16% N 8,33%.

57. példa

A 32. példában ismertetett módon előállítható 4-(2-klór-fenil)-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6,8-dimetil-kinolinból 0,2 g-ot feloldunk 80 °C-on 10 ml acetone és 0,5 ml 2 n sósavoldat legyében, majd az így kapott oldatot bepároljuk. A képződött csapadékot szűréssel elkülönítjük, amikor 0,19%-os hozammal 227–228 °C olvadáspontú halványsárga tűkristályok alakjában 4-(2-klór-fenil)-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6,8-dimetil-kinolin-hidroklorid-sót kapunk.

Elemzési eredmények a $C_{24}H_{18}ClF_2N_3O \cdot HCl$ képlet alapján:

számított: C 60,77% H 4,04% N 8,86%;
talált: C 60,92% H 4,01% N 8,78%.

A következő 58–60. példák szerinti vegyületeket az 1. példában ismertetett módszerhez hasonló módon állíthatjuk elő.

58. példa

6-klór-3-[3-(4-fluor-3-nitro-fenil)-ureido]-4-(2-metil-fenil)-kinolin; op.: 229–232 °C (acetoneból átkristályosítva). Hozam: 58,0%.

Elemzési eredmények a $C_{23}H_{16}ClFN_4O_3$ képlet alapján:

számított: C 61,27% H 3,58% N 12,43%;
talált: C 60,99% H 3,56% N 12,34%.

59. példa

3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6-metil-4-(2-metil-tio-fenil)-kinolin (metanol-szolvát); op.: 213–215 °C (metanolból átkristályosítva). Hozam: 87,0%.

Elemzési eredmények a $C_{24}H_{19}F_2N_3OS \cdot CH_4O$ képlet alapján:

számított: C 64,22% H 4,96% N 8,99%;
talált: C 64,27% H 4,94% N 9,03%.

60. példa

6-klór-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-kinolin; op.: 252–254 °C (acetoneból átkristályosítva). Hozam: 85,4%.

Elemzési eredmények a $C_{24}H_{18}ClF_2N_3O_3$ képlet alapján:

számított: C 61,35% H 3,86% N 8,94%;
talált: C 61,33% H 3,85% N 8,87%.

61. példa

A 46. példában ismertetett módszerhez hasonló módon 4-(2-klór-fenil)-6,8-dimetil-3-kinolin-karbonsavat difenil-foszfóril-aziddal, majd 2,4-difluor-anilinnel reagáltatunk. Így 35,9%-os hozammal a 198–200 °C olvadáspontú 4-(2-klór-fenil)-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6,8-dimetil-kinolint kapjuk.

Ez a vegyület azonos a 32. példa szerinti vegyülettel.

62. példa

A 46. példában ismertetett módszerhez hasonló módon 4-(2-klór-fenil)-6,8-dimetil-3-kinolin-karbonsavat difenil-foszfóril-aziddal, majd 2,4,6-trifluor-anilinnel reagáltatunk. Így 73,0%-os hozammal 4-(2-klór-fenil)-6,8-dimetil-3-[3-(2,4,6-trifluor-fenil)-ureido]-kinolint

kapunk, amelynek olvadáspontja etanolból végzett átkristályosítás után 219–220 °C.

Elemzési eredmények a $C_{24}H_{17}ClF_3N_3O$ képlet alapján:

5 számított: C 63,23% H 3,76% N 9,22%;
talált: C 63,14% H 3,67% N 9,08%.

63. példa

1,1 g 4-(2-klór-fenil)-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6,8-dimetil-kinolin, 1,08 g 3-klór-perbenzoesav és 15 ml diklór-metán keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával 20 órán át forraljuk, majd vizes nátrium-szulfid-oldattal, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és végül vízzel mossuk. Víztmentes magnézium-szulfát fölött végzett szárítást követően az oldószert ledesztilláljuk, majd a maradékot metanol és kloroform elegyből átkristályosítjuk. Így 0,72 g (63,2%) mennyiségben 230–232 °C olvadáspontú halványsárga hasábkristályok alakjában 4-(2-klór-fenil)-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6,8-dimetil-kinolin-1-oxidot kapunk.

Elemzési eredmények a $C_{24}H_{18}ClF_2N_3O_2$ képlet alapján:

25 számított: C 63,51% H 4,00% N 9,26%;
talált: C 63,89% H 3,91% N 9,09%.

64. példa

Keverés közben 563 mg 3,4,5-trimetoxi-benzoesav, 730 mg bifenil-foszfóril-azid és 10 ml dioxán keverékéhez cseppenként hozzáadunk 0,37 ml trietil-amint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percen át és ezután visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralás közben 40 percen át keverjük, 3,4,5-trimetoxi-fenil-izocianát oldatát kapva. Lehűtése után a kapott oldathoz hozzáadunk 500 mg 3-amino-4-(2-klór-fenil)-6,8-dimetil-kinolint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet bepároljuk, majd a maradékot szilikagélén oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá és végül diklór-metánból átkristályosítjuk. Így 490 mg (56,3%) mennyiségben 204–206 °C olvadáspontú színtelen tűkristályok alakjában 4-(2-klór-fenil)-6,8-dimetil-3-[3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-ureido]-kinolint kapunk.

45 Elemzési eredmények a $C_{27}H_{26}ClN_3O_4$ képlet alapján:

számított: C 65,92% H 5,33% N 8,54%;
talált: C 65,81% H 5,29% N 8,47%.

50 A 64. példában ismertetett módszerhez hasonló módon állíthatók elő a következőkben ismertetésre kerülő 65. és 66. példa szerinti vegyületek.

65. példa

55 3-[3-(3,5-di-terc-butyl-4-hidroxi-fenil)-ureido]-4-(2-klór-fenil)-6,8-dimetil-kinolin; op.: 262–264 °C (acetoneból átkristályosítva). Hozam: 20,6%.

Elemzési eredmények a $C_{32}H_{36}ClN_3O_2$ képlet alapján:

60 számított: C 72,50% H 6,84% N 7,93%;
talált: C 72,22% H 6,83% N 7,77%.

66. példa (referencia)

3-[3-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-ureido]-6-klór-4-fenil-kinolin; op.: 277–280 °C (acetonból átkristályosítva). Hozam: 13,2%.

Elemzési eredmények a $C_{30}H_{32}ClN_3O_2$ képlet alapján:

számított: C 71,77% H 6,42% N 8,37%;
talált: C 71,88% H 6,39% N 8,36%.

67. példa

A 40. példában ismertetett módszerhez hasonló módon állítható elő 66,2%-os hozammal a 3-[1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi-benzil)-3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-4-(2-klór-fenil)-6,8-dimetil-kinolin, amelynek olvadáspontja metanolból végzett átkristályosítás után 124–126 °C.

Elemzési eredmények a $C_{39}H_{40}ClF_2N_3O_2$ képlet alapján:

számított: C 71,38% H 6,14% N 6,40%;
talált: C 71,27% H 6,43% N 6,30%.

68. példa

Az 1. példában ismertetett módszerhez hasonló módon állítható elő 94,9%-os hozammal a 6-klór-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-4-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-kinolin, amelynek olvadáspontja metanolból végzett átkristályosítás után 120–122 °C.

Elemzési eredmények a $C_{25}H_{20}ClF_2N_3O_4$ képlet alapján:

számított: C 60,07% H 4,03% N 8,41%;
talált: C 59,68% H 4,05% N 8,30%.

69. példa

Az 1. példában ismertetett módszerhez hasonló módon állítható elő 82,0%-os hozammal a 6-klór-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-4-(2-hidroxi-3,4-dimetoxi-fenil)-kinolin, amelynek olvadáspontja metanolból végzett átkristályosítás után 218–220 °C.

Elemzési eredmények a $C_{24}H_{18}ClF_2N_3O_4$ képlet alapján:

számított: C 59,33% H 3,73% N 8,65%;
talált: C 59,53% H 3,67% N 8,50%.

A 46. példában ismertetett módszerhez hasonló módon állíthatók elő a következő 70. és 71. példák szerinti vegyületek.

70. példa

4-(2-klór-fenil)-6,8-dimetil-3-[3-(2,6-dimetil-fenil)-ureido]-kinolin; op.: 237–238 °C (etanolból átkristályosítva). Hozam: 56,5%.

Elemzési eredmények a $C_{26}H_{24}ClN_3O$ képlet alapján:

számított: C 72,63% H 5,63% N 9,77%;
talált: C 72,85% H 5,64% N 9,78%.

71. példa

4-(2-klór-fenil)-3-[3-(2,6-diizopropil-fenil)-ureido]-6,8-dimetil-kinolin; op.: 257–258 °C (etanolból átkristályosítva). Hozam: 63,3%.

Elemzési eredmények a $C_{30}H_{32}ClN_3O$ képlet alapján:

számított: C 74,13% H 6,64% N 8,65%;
talált: C 74,32% H 6,64% N 8,62%.

5 Az 1. példában ismertetett módszerhez hasonló módon állíthatók elő a következő 72–74. példákban ismertetett vegyületek.

72. példa

10 4-(2-klór-fenil)-3-[3-(4-nitro-fenil)-ureido]-6,8-dimetil-kinolin; op.: 228 °C (bomlik) (aceton és hexán elegyéből átkristályosítva). Hozam: 51,5%.

Elemzési eredmények a $C_{24}H_{19}ClN_4O_3$ képlet alapján:

15 számított: C 64,50% H 4,29% N 12,54%;
talált: C 64,29% H 4,18% N 12,27%.

73. példa

20 4-(2-klór-fenil)-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6,7-dimetil-kinolin; op.: 220–222 °C (acetonból átkristályosítva). Hozam: 73,8%.

Elemzési eredmények a $C_{24}H_{18}ClF_2N_3O$ képlet alapján:

25 számított: C 65,83% H 4,14% N 9,60%;
talált: C 65,65% H 4,08% N 9,52%.

74. példa

30 4-(2-klór-fenil)-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6,7,8-trimetil-kinolin; op.: 197–199 °C (dietyl-éter és hexán elegyéből átkristályosítva). Hozam: 65,6%.

Elemzési eredmények a $C_{25}H_{20}ClF_2N_3O$ képlet alapján:

35 számított: C 66,45% H 4,46% N 9,30%;
talált: C 66,41% H 4,41% N 9,27%.

75. példa

0 °C-on 250 mg 6-klór-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-kinolin 20 ml diklór-metánal készült oldatához hozzáadjuk 1,0 ml mennyiségben bór-tribromid és diklór-metán 1:2 térfogatarányú elegyét, majd az így kapott reakcióelegyet 0 °C-on 30 percen át keverjük, vízzel hígítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A maradékot metanolból átkristályosítva 167 mg (70,8%) mennyiségben 300 °C-nál magasabb olvadáspontú kristályok alakjában 6-klór-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-4-(3,4-dihidroxi-fenil)-kinolin-hemihidrátot kapunk.

50 Elemzési eredmények a $C_{22}H_{14}ClF_2N_3O_3$ képlet alapján:

számított: C 58,61% H 3,35% N 9,32%;
talált: C 58,48% H 3,18% N 9,21%.

76. példa

238 mg 4-acetoxi-3,5-diizopropil-benzoosav, 300 mg difenil-foszforsav és 10 ml benzol elegyéhez keverés közben cseppenként hozzáadjuk 0,15 ml trietil-amint, majd az így kapott keveréket szobahőmérsékleten 30 percen át és ezután visszafolyatós hűtő

alkalmazásával végzett forralás közben 40 percen át keverjük. Így a 4-acetoxi-3,5-diizopropil-fenil-izocianát oldatát kapjuk, melyhez lehűtése után hozzáadjuk 255 mg 3-amino-4-(2-klór-fenil)-6,8-dimetil-kinolin 255 mg benzollal készült oldatát. Ezt követően még 0,15 ml mennyiségben trietil-amint adagolunk, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át és ezután visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralás közben 3 órán át keverjük. Ezt követően etil-acetátot adunk hozzá, majd a szerves fázist elválasztjuk, egymás után alaposan 2 n sósavoldattal és vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A maradékot aceton és diizopropil-éter elegyéből átkristályosítjuk. Így 367 mg (74,9%) mennyiségben 248–249 °C olvadáspontú szintelen tűkristályok alakjában 3-[3-(4-acetoxi-3,5-diizopropil-fenil)-ureido]-4-(2-klór-fenil)-6,8-dimetil-kinolint kapunk.

Elemzési eredmények a $C_{32}H_{34}ClN_3O_3$ képlet alapján:

számított: C 70,64% H 6,30% N 7,72%;
talált: C 7,73% H 6,57% N 7,48%.

A 76. példában ismertetett módszerhez hasonló módon állíthatunk elő a 77. és 78. példa szerinti vegyületek.

77. példa

3-[3-(4-acetoxi-3,5-dimetil-fenil)-ureido]-4-(2-klór-fenil)-6,8-dimetil-kinolin; op.: 179–181 °C (aceton és diizopropil-éter elegyéből átkristályosítva). Hozam: 69,9%.

Elemzési eredmények a $C_{28}H_{26}ClN_3O_3$ képlet alapján:

számított: C 68,92% H 5,37% N 8,61%;
talált: C 68,90% H 5,49% N 8,48%.

78. példa

3-[3-(4-acetoxi-2,3,5-trimetil-fenil)-ureido]-4-(2-klór-fenil)-6,8-dimetil-kinolin; op.: 222–224 °C (aceton és diizopropil-éter elegyéből átkristályosítva). Hozam: 61,1%.

Elemzési eredmények a $C_{29}H_{28}ClN_3O_3$ képlet alapján:

számított: C 69,38% H 5,62% N 8,37%;
talált: C 69,24% H 5,62% N 8,34%

79. példa

300 mg 3-[3-(4-acetoxi-3,5-diizopropil-fenil)-ureido]-4-(2-klór-fenil)-6,8-dimetil-kinolin, 20 ml metanol és 2 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldat keverékét szobahőmérsékleten 1,5 órán át keverjük, majd bepároljuk. A maradékot vízzel hígítjuk, 2 n sósavoldattal megsavanyítjuk és ezután etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és ezután bepároljuk. A maradékot aceton és diizopropil-éter elegyéből átkristályosítjuk. Így 116 mg (41,9%) mennyiségben 194–196 °C olvadáspontú szintelen hasábkristályok alakjában 4-(2-klór-fenil)-3-[3-(4-hidroxi-3,5-diizopropil-fenil)-ureido]-6,8-dimetil-kinolint kapunk.

Elemzési eredmények a $C_{30}H_{32}ClN_3O_2$ képlet alapján:

számított: C 71,77% H 6,42% N 8,37%;
talált: C 71,39% H 6,22% N 8,28%.

5 A 79. példában ismertetett módszerhez hasonló módon állíthatók elő a 80. és 81. példa szerinti vegyületek.

80. példa

4-(2-klór-fenil)-3-[3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-ureido]-6,8-dimetil-kinolin; op.: 229–231 °C (aceton és diizopropil-éter elegyéből átkristályosítva). Hozam: 54,8%.

Elemzési eredmények a $C_{26}H_{24}ClN_3O_2$ képlet alapján:

15 számított: C 70,03% H 5,42% N 9,42%;
talált: C 69,96% H 5,60% N 9,29%.

81. példa

4-(2-klór-fenil)-3-[3-(4-hidroxi-2,3,5-trimetil-fenil)-ureido]-6,8-dimetil-kinolin; op.: 244–245 °C (aceton és diizopropil-éter elegyéből átkristályosítva). Hozam: 43,0%.

Elemzési eredmények a $C_{27}H_{26}ClN_3O_2$ képlet alapján:

25 számított: C 70,50% H 5,70% N 9,14%;
talált: C 70,51% H 5,66% N 9,14%.

82. példa

A 75. példában ismertetett módszerhez hasonló módon állítható elő 83,0% hozammal a 6-klór-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-4-(2,3,4-trihidroxi-fenil)-kinolin-hemihidrát, amelynek olvadáspontja 300 °C-nál magasabb aceton és diizopropil-éter elegyéből végzett átkristályosítás után.

Elemzési eredmények a $C_{22}H_{14}ClF_2N_3O_4 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ képlet alapján:

35 számított: C 56,60% H 3,24% N 9,00%;
talált: C 56,90% H 3,02% N 8,71%.

83. példa

40 Az 1. példában ismertetett módszerhez hasonló módon állítható elő 64,3%-os hozammal a 4-(2-klór-fenil)-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-5-metil-kinolin, amelynek olvadáspontja etanolból végzett átkristályosítás után 218–220 °C.

45 Elemzési eredmények a $C_{23}H_{16}ClF_2N_3O$ képlet alapján:

számított: C 65,18% H 3,80% N 9,91%;
talált: C 65,39% H 3,72% N 9,85%.

1. referenciapélda

(1) 5,3 g 2-amino-5-(trifluor-metil)-benzofenon 100 ml acetonnal készült oldatához hozzáadjuk 40 ml 20%-os sósavoldatot és 5,0 g nedves metazonsavat, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át állni hagyjuk és vízzel hígítjuk. A kivált sárga kristályokat szűrőssel elkülönítjük, amikor 6,4 g (95,2%) mennyiségben 2-(2-nitro-vinil-amino)-5-(trifluor-metil)-benzofenont kapunk. A kristályok egy részét acetonból átkristályosítva 196–198 °C olvadáspontú sárga tűkristályokat kapunk.

Elemzési eredmények a $C_{16}H_{11}F_3N_2O_3$ képlet alapján:
számított: C 57,15% H 3,30% N 8,33%;
talált: C 57,16% H 3,27% N 8,21%.

(2) 6,0 g 2-(2-nitro-vinil-amino)-5-(trifluor-metil)-benzofenon és 60 ml metanol keverékéhez keverés közben cseppenként hozzáadunk 9,0 ml 2 n nátrium-hidroxid-oldatot. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten további 30 percen át keverjük, majd vízzel hígítjuk, amikor kristályok formájában 4,88 g (84,5%) mennyiségben 3-nitro-4-fenil-6-(trifluor-metil)-kinolint kapunk. Ezeket a kristályokat kloroform és metanol elegyéből átkristályosítva 4,50 g (79,2%) mennyiségben 192–193 °C olvadáspontú halványsárga tűkristályokat kapunk.

Elemzési eredmények a $C_{16}H_9F_3N_2O_2$ képlet alapján:

számított: C 60,38% H 2,85% N 8,80%;
talált: C 60,16% H 2,82% N 8,68%.

(3) 2,0 g 3-nitro-4-fenil-6-(trifluor-metil)-kinolin, 5,0 g ón(II)-klorid-dihidrát és 20 ml tömény sósavoldat keverékét 100 °C-on 1 órán át keverjük, majd 6 n nátrium-hidroxid-oldattal semlegesítjük és kloroformmal extraháljuk. A kloroformos extraktumot vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A maradékot diizopropil-éter és hexán elegyéből átkristályosítva 1,46 g (80%) mennyiségben 3-amino-4-fenil-6-(trifluor-metil)-kinolint kapunk, amelynek olvadáspontja 107–108 °C.

Elemzési eredmények a $C_{16}H_{11}F_3N_2$ képlet alapján:
számított: C 66,66% H 3,85% N 9,72%;
talált: C 66,67% H 3,79% N 9,49%.

Az előzőekben ismertetett módszerekhez hasonló módon eljárva állíthatók elő a következő 2–17. referenciapéldák vegyületei is.

2. referenciapélda

(1) 5-etil-2-(2-nitro-vinil-amino)-benzofenon; (nem elkülönített).

(2) 6-etil-3-nitro-4-fenil-kinolin; op.: 139–140 °C.

(3) 3-amino-6-etil-4-fenil-kinolin; op.: 206–209 °C.

3. referenciapélda

(1) 5-izopropil-2-(2-nitro-vinil-amino)-benzofenon; op.: 166–167 °C.

(2) 6-izopropil-3-nitro-4-fenil-kinolin; op.: 115–116 °C.

(3) 3-amino-6-izopropil-4-fenil-kinolin; op.: 128–129 °C.

4. referenciapélda

(1) 4-metil-2-(2-nitro-vinil-amino)-benzofenon; op.: 163–164 °C.

(2) 7-metil-3-nitro-4-fenil-kinolin; op.: 176–177 °C.

(3) 3-amino-7-metil-4-fenil-kinolin; op.: 167–168 °C.

5. referenciapélda

(1) 2'-klór-2-(2-nitro-vinil-amino)-benzofenon; op.: 140–144 °C.

(2) 4-(2-klór-fenil)-3-nitro-kinolin; op.: 124–125 °C.

(3) 3-amino-4-(2-klór-fenil)-kinolin; op.: 155–156 °C.

6. referenciapélda

(1) 5-klór-2'-fluor-2-(2-nitro-vinil-amino)-benzofenon; op.: 219–221 °C.

(2) 6-klór-4-(2-fluor-fenil)-3-nitro-kinolin; op.: 150–151 °C.

(3) 3-amino-6-klór-4-(2-fluor-fenil)-kinolin; op.: 150–151 °C.

7. referenciapélda

(1) 5,3'-diklór-2-(2-nitro-vinil-amino)-benzofenon; op.: 195–197 °C.

(2) 6-klór-4-(3-klór-fenil)-3-nitro-kinolin; op.: 135–136 °C.

(3) 3-amino-6-klór-4-(3-klór-fenil)-kinolin; op.: 154–155 °C.

8. referenciapélda

(1) 5,4'-diklór-2-(2-nitro-vinil-amino)-benzofenon; op.: 218–220 °C.

(2) 6-klór-4-(4-klór-fenil)-3-nitro-kinolin; op.: 148–149 °C.

(3) 3-amino-6-klór-4-(4-klór-fenil)-kinolin; op.: 190–191 °C.

9. referenciapélda

(1) 5-klór-4'-metil-2-(2-nitro-vinil-amino)-benzofenon; op.: 227–228 °C.

(2) 6-klór-4-(4-metil-fenil)-3-nitro-kinolin; op.: 127–128 °C.

(3) 3-amino-6-klór-4-(4-metil-fenil)-kinolin; op.: 144–145 °C.

10. referenciapélda

(1) 5-klór-2'-metil-2-(2-nitro-vinil-amino)-benzofenon; op.: 184–186 °C.

(2) 6-klór-4-(2-metil-fenil)-3-nitro-kinolin; op.: 176–177 °C.

(3) 3-amino-6-klór-4-(2-metil-fenil)-kinolin; op.: 132–133 °C.

11. referenciapélda

(1) 5-klór-2'-metoxi-2-(2-nitro-vinil-amino)-benzofenon; op.: 217–218 °C.

(2) 6-klór-4-(2-metoxi-fenil)-3-nitro-kinolin; op.: 213–214 °C.

(3) 3-amino-6-klór-4-(2-metoxi-fenil)-kinolin; op.: 137–138 °C.

12. referenciapélda

(1) 2'-klór-5-metil-2-(2-nitro-vinil-amino)-benzofenon; op.: 136–137 °C.

(2) 4-(2-klór-fenil)-6-metil-3-nitro-kinolin; op.: 168–169 °C.

(3) 3-amino-4-(2-klór-fenil)-6-metil-kinolin; op.: 121–123 °C.

13. referenciapélda

(1) 5,2'-dimetil-2-(2-nitro-vinil-amino)-benzofenon; op.: 148–149 °C.

(2) 6-metil-4-(2-metil-fenil)-3-nitro-kinolin; op.: 112–113 °C.

(3) 3-amino-6-metil-4-(2-metil-fenil)-kinolin; op.: olaj.

14. referenciapélda

(1) 2'-klór-5-etil-2-(2-nitro-vinil-amino)-benzofenon; op.: 180–181 °C.

(2) 4-(2-klór-fenil)-6-etil-3-nitro-kinolin; op.: 151–152 °C.

(3) 3-amino-4-(2-klór-fenil)-6-etil-kinolin; op.: 91–92 °C.

15. referenciapélda

(1) 2'-klór-5-izopropil-2-(2-nitro-vinil-amino)-benzofenon; op.: 166–167 °C.

(2) 4-(2-klór-fenil)-6-izopropil-3-nitro-kinolin; op.: 116–117 °C.

(3) 3-amino-4-(2-klór-fenil)-6-izopropil-kinolin; op.: 101–102 °C.

16. referenciapélda

(1) 5-butil-2'-klór-2-(2-nitro-vinil-amino)-benzofenon; op.: 143–144 °C.

(2) 6-butil-4-(2-klór-fenil)-3-nitro-kinolin; op.: 96–97 °C.

(3) 3-amino-6-butil-4-(2-klór-fenil)-kinolin; op.: olaj.

17. referenciapélda

(1) 2'-klór-5-fluor-2-(2-nitro-vinil-amino)-benzofenon; op.: 118–119 °C.

(2) 4-(2-klór-fenil)-6-fluor-3-nitro-kinolin; op.: 185–186 °C.

(3) 3-amino-4-(2-klór-fenil)-6-fluor-kinolin; op.: 131–133 °C.

18. referenciapélda

(1) 1 g 2-amino-2'-klór-3,5-dimetil-benzofenon, 50 ml aceton, 20 ml 20%-os sósavoldat és 4,5 g nedves metazonsav keverékét 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd visszafolyató hűtő alkalmazásával 4 órán át forraljuk. Ezt követően a reakcióelegyet vízzel hígítjuk, majd kloroformmal extraháljuk. A szerves extraktumot vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélén oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, amikor kristályok alakjában 4-(2-klór-fenil)-6,8-dimetil-3-nitro-kinolint kapunk. A kristályokat metanol és kloroform elegyből átkristályosítva 1,95 g (54,2%) mennyiségben 130–131 °C olvadáspontú kristályokat kapunk.

(2) Az 1. referenciapélda (3) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon 4-(2-klór-fenil)-6,8-dimetil-3-nitro-kinolin 80,1%-os hozammal a 152–154 °C olvadáspontú 3-amino-4-(2-klór-fenil)-6,8-dimetil-kinolinra redukálható.

19. referenciapélda

A következő vegyületeket a 18. referenciapéldában ismertetett módszerhez hasonló módon állíthatjuk elő.

(1) 6-klór-4-(2-klór-fenil)-8-metil-3-nitro-kinolin; op.: 138–139 °C.

(2) 3-amino-6-klór-4-(2-klór-fenil)-8-metil-kinolin; op.: 138–139 °C.

5

20. referenciapélda

A következő vegyületeket a 18. referenciapéldában ismertetett módszerhez hasonló módon állíthatjuk elő.

(1) 6,8-dimetil-4-(2-metil-fenil)-3-nitro-kinolin; op.: 101–102 °C.

(2) 3-amino-6,8-dimetil-4-(2-metil-fenil)-kinolin-hidroklorid; op.: 204–206 °C.

10

21. referenciapélda

(1) 3,50 g 6-metoxi-2-nitro-2-fenil-kinolin és 50 ml 47%-os vizes hidrogén-bromid-oldat keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával 7 órán át forraljuk, majd lehűtés után a kivált kristályokat szűréssel elkülönítjük. Acetonból végzett átkristályosítás után 3,01 g (90,7%) mennyiségben 6-hidroxi-3-nitro-4-fenil-kinolint kapunk 282–284 °C olvadáspontú sárga tűkristályok alakjában.

20

Elemzési eredmények a $C_{15}H_{10}N_2O_3$ képlet alapján:

számított: C 67,67% H 3,79% N 10,52%;
talált: C 67,68% H 3,79% N 10,42%.

25

(2) 2,5 g 6-hidroxi-3-nitro-4-fenil-kinolin 30 ml N,N-dimetil-formamiddal készült oldatához 1,28 g N,N-dimetil-tio-karbamoil-kloridot és 1,05 g 1,4-diaza-biciklo(2,2,2)-oktánt adunk.

30

Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük, majd jeges vízbe öntjük. A kivált csapadékot szűréssel elkülönítjük, majd acetontól átkristályosítjuk. Így 1,70 g (51,2%) mennyiségben 6-(N,N-dimetil-tio-karbamoil-oxi)-3-nitro-4-fenil-kinolint kapunk 205–208 °C olvadáspontú sárga hasáb-kristályok alakjában.

35

Elemzési eredmények a $C_{18}H_{15}N_3O_3S$ képlet alapján:
számított: C 61,18% H 4,28% N 11,89%;
talált: C 61,40% H 4,28% N 11,74%.

40

(3) 1,50 g 6-(N,N-dimetil-tio-karbamoil-oxi)-3-nitro-4-fenil-kinolint 215–220 °C-on hevítünk 3 órán át, majd lehűtés után acetontól átkristályosítjuk. Így 1,30 g (86,7%) mennyiségben 6-(N,N-dimetil-karbamoil-tio)-3-nitro-4-fenil-kinolint kapunk 171–173 °C olvadáspontú halványsárga kristályok alakjában.

45

Elemzési eredmények a $C_{18}H_{15}N_3O_3S$ képlet alapján:

számított: C 61,18% H 4,28% N 11,89%;
talált: C 61,40% H 4,28% N 11,74%.

50

(4) 2,50 g 6-(N,N-dimetil-karbamoil-tio)-3-nitro-4-fenil-kinolin 100 ml dioxánnal készült oldatához hozzáadunk 50 ml 2 n nátrium-hidroxid-oldatot és 20 ml metanolt, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 7 órán át keverjük. Vizes hígítás után a reakcióelegyet sósavval megsavanyítjuk, majd a képződött kristályokat szűréssel elkülönítjük és acetontól átkristályosítjuk. Így 1,68 g (84,0%) mennyiségben 6-merkaptó-3-nitro-4-fenil-kinolint kapunk 160–163 °C olvadáspontú sárga tűkristályok alakjában.

55

60

Elemzési eredmények a $C_{15}H_{10}N_2O_3S$ képlet alapján:

számított: C 63,82% H 3,57% N 9,92%;
talált: C 63,80% H 3,49% N 9,68%.

(5) 1,55 g 6-merkaptó-3-nitro-4-fenil-kinolin 30 ml dioxánnal készült oldatához hozzáadjuk 1,14 g kálium-karbonát 10 ml vízzel készült oldatát, majd 1,17 g metil-jodidot, és az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2,5 órán át keverjük. Vizes hígítás után a reakcióelegyet sósavval megsavanyítjuk, majd a kicsapódott kristályokat szűrővel elkülönítjük és acetontól átkristályosítjuk. Így 1,39 g (85,3%) mennyiségben 6-(metil-tio)-3-nitro-4-fenil-kinolint kapunk 131–133 °C olvadáspontú sárga tűkristályok alakjában.

Elemzési eredmények a $C_{16}H_{12}N_2O_2S$ képlet alapján:

számított: C 64,85% H 4,08% N 9,45%;
talált: C 64,77% H 4,07% N 9,42%.

(6) Az 1. referenciapélda (3) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon 1,20 g 6-(metil-tio)-3-nitro-4-fenil-kinolint redukálunk, amikor 0,77 g (71,3%) mennyiségben 3-amino-6-(metil-tio)-4-fenil-kinolint kapunk 135–137 °C olvadáspontú szintelen rúd alakú kristályok alakjában.

Elemzési eredmények a $C_{16}H_{14}N_2S$ képlet alapján:

számított: C 72,15% H 5,30% N 10,52%;
talált: C 72,00% H 5,31% N 10,52%.

22. referenciapélda

(1) 1 g 3-acetamido-6-klór-4-fenil-kinolin 10 ml N,N-dimetil-formamiddal készült oldatához hozzáadjuk 0,15 g 60%-os ásványolajos nátrium-hidrid-diszperziót, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük, és ezután 0,25 ml metil-jodidot csepegtetünk hozzá keverés közben. A keverést szobahőmérsékleten 1 órán át folytatjuk, majd vízzel hígítást végzünk. A kivált csapadékot szűrővel elkülönítjük, majd metanol és kloroform elegyéből átkristályosítjuk. Így 0,96 g (91,4%) mennyiségben 6-klór-3-(N-metil-acetamido)-4-fenil-kinolint kapunk 268–270 °C olvadáspontú szintelen kristályok alakjában.

Elemzési eredmények a $C_{18}H_{15}ClN_2O$ képlet alapján:

számított: C 69,57% H 4,86% N 9,01%;
talált: C 69,52% H 4,85% N 8,89%.

(2) 0,9 g 6-klór-3-(N-metil-acetamido)-4-fenil-kinolin, 5 ml metanol és 5 ml tömény sósavoldat keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával 5 órán át forraljuk, majd vízzel hígítjuk és vizes nátrium-hidroxid-oldattal semlegesítjük. A kivált csapadékot szűrővel elkülönítjük, majd metanoltól átkristályosítjuk. Így 0,65 g (83,5%) mennyiségben 6-klór-3-(metil-amino)-4-fenil-kinolint kapunk 139–140 °C olvadáspontú halványsárga kristályok alakjában.

Elemzési eredmények a $C_{16}H_{13}ClN_2$ képlet alapján:
számított: C 71,51% H 4,88% N 10,42%;
talált: C 71,71% H 4,87% N 10,45%.

A 22. referenciapéldában ismertetett módszerhez hasonló módon állíthatók elő a következő 23–26. referenciapéldában ismertetett vegyületek.

23. referenciapélda

(1) 6-klór-3-(N-etil-acetamido)-4-fenil-kinolin; op.: 227–228 °C.

(2) 6-klór-3-(etil-amino)-4-fenil-kinolin; op.: 106–107 °C.

24. referenciapélda

(1) 3-(N-butil-acetamido)-6-klór-4-fenil-kinolin; op.: 108–110 °C.

(2) 3-(butil-amino)-6-klór-4-fenil-kinolin; op.: 71–73 °C.

25. referenciapélda

(1) 6-klór-3-(N-heptil-acetamido)-4-fenil-kinolin; op.: olaj.

(2) 6-klór-3-(heptil-amino)-4-fenil-kinolin; op.: 62–63 °C.

26. referenciapélda

(1) 3-(N-benzil-acetamido)-6-klór-4-fenil-kinolin; op.: 57–61 °C.

(2) 3-(benzil-amino)-6-klór-4-fenil-kinolin; op.: 140–141 °C.

27. referenciapélda

Az 1. referenciapéldában ismertetett módszerhez hasonló módon állíthatók elő a következő vegyületek.

(1) 5-klór-2-(2-nitro-vinil-amino)-2'-(metil-tio)-benzofenon; op.: 188–190 °C.

(2) 6-klór-4-(2-metil-tio-fenil)-3-nitro-kinolin; op.: 180–182 °C.

(3) 3-amino-6-klór-4-(2-metil-tio-fenil)-kinolin; op.: 153–155 °C.

28. referenciapélda

(1) 1,00 g 6-merkaptó-3-nitro-4-fenil-kinolint feloldunk 20 ml 2 n nátrium-hidroxid-oldat és 20 ml dioxán elegyében, majd a kapott oldaton 75–80 °C-on 2 órán át klór-difluor-metán gázt vezetünk át. Ezt követően a reakcióelegyet vízzel hígítjuk, majd kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot 2 n vizes nátrium-hidroxid-oldattal, majd vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A maradékot diizopropil-éterből átkristályosítva 948 mg (80,5%) mennyiségben 101–103 °C olvadáspontú halványsárga hasábkristályok alakjában 6-(difluor-metil-tio)-3-nitro-4-fenil-kinolint kapunk.

Elemzési eredmények a $C_{16}H_{10}F_2N_2O_2S$ képlet alapján:

számított: C 57,83% H 3,03% N 8,43%;

talált: C 57,92% H 3,13% N 8,37%.

(2) Az 1. referenciapélda (3) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon az előző lépésben ismertetett módon előállított 6-(difluor-metil-tio)-3-nitro-4-fenil-kinolint redukáljuk, olaj formájában 3-amino-6-(difluor-metil-tio)-4-fenil-kinolint kapva. Ezt a terméket további tisztítás nélkül felhasználjuk kiindulási anyagként.

29. referenciapélda

(1) 20 ml 2 n nátrium-hidroxid-oldat és 20 ml di-

oxán elegyében feloldunk 1,00 g 6-hidroxi-3-nitro-4-fenil-kinolint, majd az így kapott oldaton 75–80 °C-on 8 órán át klór-difluor-metán gázt vezetünk át. Ezt követően a reakcióelegyet a 28. referenciapélda (1) lépésében ismertetett módon feldolgozzuk, amikor 794 mg (66,8%) mennyiségben 6-(difluor-metoxi)-3-nitro-4-fenil-kinolint kapunk 112–114 °C olvadáspontú halványbarna hasábkristályok alakjában.

Elemzési eredmények a $C_{16}H_{10}F_2N_2O$ képlet alapján:

számított: C 60,76% H 3,19% N 8,86%;
talált: C 61,04% H 3,24% N 8,80%.

(2) Az 1. referenciapélda (3) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon 6-(difluor-metoxi)-3-nitro-4-fenil-kinolint redukálunk, amikor olaj formájában 3-amino-6-(difluor-metoxi)-4-fenil-kinolint kapunk. Ezt a terméket további tisztítás nélkül felhasználjuk kiindulási anyagként.

30. referenciapélda

A 18. referenciapéldában ismertetett módszerhez hasonló módon állíthatók elő a következő vegyületek.

(1) 8-klór-4-(2-klór-fenil)-6-metil-3-nitro-kinolin; op.: 152–154 °C.

(2) 3-amino-8-klór-4-(2-klór-fenil)-6-metil-kinolin; op.: 148–149 °C.

31. referenciapélda

A 22. referenciapéldában ismertetett módszerhez hasonló módon állíthatók elő a következő vegyületek.

(1) 3-(N-butil-acetamido)-6-klór-4-(2-klór-fenil)-kinolin; op.: 108–109 °C.

(2) 3-(butil-amino)-6-klór-4-(2-klór-fenil)-kinolin; op.: 90–91 °C.

32. referenciapélda

(1) 7,0 g (2-benzoil-4-klór-fenil)-amino-metilén-malonsav-dietil-észter, 3,7 g lítium-klorid és 70 ml dimetil-szulfid keverékét 180 °C-on 1,5 órán át keverjük, majd vízzel hígítjuk, amikor 3,8 g (70%) mennyiségben 6-klór-4-fenil-3-kinolin-karbonsav-etil-észtert kapunk kristályok formájában. Ezeket etanolból átkristályosítva 123–124 °C olvadáspontú tűkristályokat kapunk.

Elemzési eredmények a $C_{18}H_{14}ClNO_2$ képlet alapján:

számított: C 69,35% H 4,53% N 4,49%;
talált: C 69,32% H 4,48% N 4,31%.

(2) 2,5 g 6-klór-4-fenil-3-kinolin-karbonsav-etil-észter, 2,24 g kálium-hidroxid és 25 ml etanol keverékét 80 °C-on 10 percen át melegítjük, majd vízzel hígítjuk és sósavval megsavanyítjuk. Ekkor 2,20 g (96,6%) mennyiségben 6-klór-4-fenil-3-kinolin-karbonsavat kapunk kristályok formájában. Ezeket metanol és kloroform elegyéből átkristályosítva 269–270 °C olvadáspontú halványsárga hasábkristályokat kapunk.

Elemzési eredmények a $C_{16}H_{10}ClN_2O$ képlet alapján:

számított: C 67,74% H 3,55% N 4,94%;
talált: C 67,77% H 3,52% N 4,94%.

33. referenciapélda

(1) 2,59 g 2-amino-2'-klór-3,5-dimetil-benzofenon, 3,7 g 3,3-dimetoxi-propionsav-metil-észter, 0,19 g p-toluol-szulfonsav-hidrát és 30 ml benzol keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával 16 órán át forraljuk, a képződő vizet Dean-Stark típusú vízelválasztó feltétlen folyamatosan elválasztva. Ezt követően az oldószert ledestilláljuk, majd a maradékot szilikagélén oszlop-kromatográfiásan tisztítjuk. Így 1,90 g (58,5%) mennyiségben 4-(2-klór-fenil)-6,8-dimetil-3-kinolin-karbonsav-metil-észtert kapunk kristályok formájában. Ezeket diizopropil-éterből átkristályosítva 117–118 °C olvadáspontú szintelen hasábkristályokat kapunk.

Elemzési eredmények a $C_{19}H_{16}ClNO_2$ képlet alapján:

számított: C 70,50% H 4,95% N 4,30%;
talált: C 70,14% H 4,97% N 4,27%.

(2) 0,98 g 4-(2-klór-fenil)-6,8-dimetil-3-kinolin-karbonsav-metil-észter, 0,5 g kálium-hidroxid és 10 ml 80%-os vizes etanol keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával 15 percen át forraljuk, majd vízzel hígítjuk és sósavval megsavanyítjuk. Ekkor 0,90 g (96,8%) mennyiségben 4-(2-klór-fenil)-6,8-dimetil-3-kinolin-karbonsavat kapunk kristályok alakjában. Ezeket etanolból átkristályosítva 234–235 °C olvadáspontú szintelen hasábkristályokat kapunk.

Elemzési eredmények a $C_{18}H_{14}ClNO_2$ képlet alapján:

számított: C 69,35% H 4,53% N 4,49%;
talált: C 69,10% H 4,53% N 4,41%.

34. referenciapélda

(1) 15,54 g 2-amino-2'-klór-3,5-dimetil-benzofenon, 60 ml 6 n sósavoldat és 180 ml etil-acetát keverékéhez hozzáadunk 9,48 g 1-morfolino-2-nitro-etént, majd az így kapott reakcióelegyet 60–70 °C-on keverjük. Ezután a reakcióelegyhez 2 óra, illetve 4 óra elteltével 9,48–9,48 g 1-morfolino-2-nitro-etént adunk. Az egészet ezután további 4 órán át keverjük, majd vízzel hígítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és végül ismét vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A maradékot etanolból átkristályosítva 15,75 g (84,1%) mennyiségben 4-(2-klór-fenil)-6,8-dimetil-3-nitro-kinolint kapunk 131–132 °C olvadáspontú sárga kristályok alakjában. Ez az anyag azonos a 18. referenciapélda (1) lépésében ismertetett vegyülettel.

35. referenciapélda

(1) A 34. referenciapéldában ismertetett módszerhez hasonló módon állítható elő 83,5%-os hozammal a 188–190 °C olvadáspontú 6-klór-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-nitro-kinolin.

(2) Az 1. referenciapélda (2) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon 6-klór-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-nitro-kinolin 92,9%-os hozammal redukálható a 187–190 °C olvadáspontú 3-amino-6-klór-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-kinolinná.

A 35. referenciapéldában ismertetett módszerhez

hasznos módon állíthatók elő a következő 36. és 37. referenciapéldák szerinti vegyületek.

36. referenciapélda

(1) 4-(2-klór-fenil)-6,7-dimetil-3-nitro-kinolin; op.: 156–157 °C. Hozam: 50,9%.

(2) 3-amino-4-(2-klór-fenil)-6,7-dimetil-kinolin; op.: 194–195 °C. Hozam: 68,9%.

37. referenciapélda

(1) 4-(2-klór-fenil)-6,7,8-trimetil-3-nitro-kinolin; op.: 190–191 °C. Hozam: 53,3%.

(2) 3-amino-4-(2-klór-fenil)-6,7,8-trimetil-kinolin; op.: 116–118 °C. Hozam: 79,8%.

38. referenciapélda

2,34 g 2,6-di-terc-butil-4-metil-fenol, 1,88 g N-bróm-szukcinimid és 25 ml szén-tetraklorid keverékét visszafolyatósító hűtő alkalmazásával 2 órán át forraljuk, majd szűrjük az oldhatatlan csapadék eltávolítása céljából. A 4-(bróm-metil)-2,6-di-terc-butil-fenol így kapott oldatához hozzáadunk 2,0 g 3-amino-4-(2-klór-fenil)-6,8-dimetil-kinolint, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 5 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet kloroformmal hígítjuk, vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, majd a nyers terméket acetone és diizopropil-éter elegyből átkristályosítjuk. Így 1,59 g (44,9%) mennyiségben 4-(2-klór-fenil)-3-(2,6-di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-amino-6,8-dimetil-kinolint kapunk 183–185 °C olvadáspontú színtelen hasábkristályok alakjában.

Elemzési eredmények a $C_{32}H_{37}ClNO_2$ képlet alapján:

számított:	C 76,70%	H 7,44%	N 5,59%;
talált:	C 76,70%	H 7,53%	N 5,52%.

39. referenciapélda

(1) 20,0 g 2-amino-2'-klór-3,5-dimetil-benzofenon, 11,5 g 2,2-dimetoxi-propionitril, 1,46 g p-toluol-szulfonsav-hidrát és 200 ml toluol keverékét visszafolyatósító hűtő alkalmazásával 3 órán át forraljuk, a képződő vizet Dean-Stark típusú vízelválasztó feltétellel elválasztva. A reakcióelegyet ezt követően vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A kapott csapadékot szűrővel elkülönítjük, majd hexánnal mossuk. Így 20,07 g (92,0%) mennyiségben 4-(2-klór-fenil)-6,8-dimetil-3-kinolin-karbonitrilt kapunk. Etanolból végzett átkristályosítás után 153–154 °C olvadáspontú, halvány sárga színű lapkristályokat kapunk.

Elemzési eredmények a $C_{18}H_{13}ClN_2$ képlet alapján:

számított:	C 73,85%	H 4,48%	N 9,57%;
talált:	C 73,66%	H 4,42%	N 9,54%.

(2) 0,5 g 4-(2-klór-fenil)-6,8-dimetil-3-kinolin-karbonitril, 1,5 ml 6 n nátrium-hidroxid-oldat és 3 ml 2-metoxi-etanol keverékét visszafolyatósító hűtő alkalmazásával keverés közben 8 órán át forraljuk, majd vízzel

hígítjuk és sósavval megsavanyítjuk. A képződött csapadékot szűrővel elkülönítjük, amikor 0,46 g (86,8%) mennyiségben 4-(2-klór-fenil)-6,8-dimetil-2-kinolin-karbonsavat kapunk. Etanolból végzett átkristályosítás után 234–235 °C olvadáspontú színtelen hasábkristályokat kapunk. Ez a vegyület azonos a 33. referenciapélda szerint előállított vegyülettel.

40. referenciapélda

(1) 17,6 g a 39. referenciapélda (1) lépésében ismertetett módon előállított 4-(2-klór-fenil)-6,8-dimetil-3-kinolin-karbonitril és 120 ml 97%-os kénsav keverékét szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük, majd jeges vízbe öntjük. A vizes elegyet vizes ammónium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A maradékhoz metanol adva 10,8 g (90,2%) mennyiségben 4-(2-klór-fenil)-6,8-dimetil-3-kinolin-karboxamid-metanol-szolvátot kapunk kristályok formájában. Ezeket metanolból átkristályosítva 18,5 g (90,2%) mennyiségben 163–164 °C olvadáspontú színtelen hasábkristályokat kapunk.

Elemzési eredmények a $C_{18}H_{15}ClN_2O \cdot CH_4O$ képlet alapján:

számított:	C 66,57%	H 5,59%	N 8,17%;
talált:	C 66,75%	H 5,52%	N 8,19%.

(2) 10,4 g nátrium-hidroxid 100 ml vízzel készült oldatához jeges hűtés és keverés közben cseppenként hozzáadunk 3,2 ml elemi brómot, majd az így kapott reakcióelegyhez cseppenként hozzáadunk 18,5 g 4-(2-klór-fenil)-6,8-dimetil-3-kinolin-karboxamid-metanol-szolvát 100 ml dioxánnal készült oldatát. Az ekkor kapott keveréket szobahőmérsékleten 30 percen át, majd 90 °C-on 40 percen át keverjük. Ezt követően a reakcióelegy pH-értékét 1-re beállítjuk 6 n sósavoldattal, majd szobahőmérsékleten 30 percen át keverést végzünk. Ezután a képződött kis mennyiségű vörös csapadék eltávolítása céljából szűrést végzünk, majd a szűrletet meglúgosítjuk 6 n nátrium-hidroxid-oldattal, vízzel hígítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot hexánnal átkristályosítva 14,0 g (91,7%) mennyiségben a 151–152 °C olvadáspontú 3-amino-4-(2-klór-fenil)-6,8-dimetil-kinolint kapjuk. Ez a vegyület azonos a 18. referenciapélda szerint előállított vegyülettel.

41. referenciapélda

(1) 14,0 g 5-klór-2-(tozil-amino)-benzoesav, 30 ml tionil-klorid és 0,5 ml N,N-dimetil-formamid keverékét visszafolyatósító hűtő alkalmazásával 40 percen át forraljuk, majd csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot feloldjuk 100 ml 1,2-diklór-etánban, és az így kapott oldathoz 6,88 g vízmentes alumínium-kloridot adunk. Szobahőmérsékleten 10 percen át tartó keverést követően a reakcióelegyhez 8,67 g 1,2,3-trimetoxi-benzolt adunk, majd szobahőmérsékleten újabb 10 perces keverést végzünk és ezután visszafolyatósító hűtő alkalmazásával 45 percen át tartó forralást vég-

zünk. Lehűtés után a reakcióelegyhez 2 n sósavoldatot adunk, majd az így kapott keveréket szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük. Ezután a szerves fázist elválasztjuk, majd híg nátrium-hidroxid-oldattal extraháljuk. A lúgos fázist sósavval megsavanyítjuk, majd kloroformmal extraháljuk. A kloroformos extraktumot vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A maradékot acetontól átkristályosítva 5,89 g (29,6%) mennyiségben 2-(tozil-amino)-5-klór-2'-hidrox-3',4'-dimetoxi-benzofenont kapunk 185–187 °C olvadáspontú hasábkristályok alakjában.

Elemzési eredmények a $C_{22}H_{20}ClNO_6S$ képlet alapján:

számított: C 57,21% H 4,36% N 3,03%;

talált: C 57,16% H 4,24% N 3,17%.

(2) 5,89 g 2-(tozil-amino)-5-klór-2'-hidrox-3',4'-dimetoxi-benzofenon és 50 ml 70%-os kénsav keverékét 90 °C-on 1 órán át keverjük, majd vízzel hígítjuk és kloroformmal extraháljuk. A kloroformos fázist vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélén oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, majd dietil-éter és hexán elegyből átkristályosítjuk. Így 3,01 g (76,8%) mennyiségben 2-amino-5-klór-2'-hidrox-3',4'-dimetoxi-benzofenont kapunk 112–115 °C olvadáspontú színtelen hasábkristályok alakjában.

Elemzési eredmények a $C_{15}H_{14}ClNO_4$ képlet alapján:

számított: C 58,55% H 4,59% N 4,55%;

talált: C 58,65% H 4,61% N 4,51%.

42. referenciapélda

A 41. referenciapéldában ismertetett módon előállított 2-amino-5-klór-2'-hidrox-3',4'-dimetoxi-benzofenonból a 39. referenciapéldában ismertetett módszerhez hasonló módon a következő vegyületeket állíthatjuk elő.

(1) 6-klór-4-(2-hidrox-3,4-dimetoxi-fenil)-3-nitrokinolin; op.: 156–158 °C. Hozam: 91,8%.

(2) 3-amino-6-klór-4-(2-hidrox-3,4-dimetoxi-fenil)-kinolin; op.: 198–201 °C. Hozam: 60,5%.

43. referenciapélda

(1) 1,20 g 6-klór-4-(2-hidrox-3,4-dimetoxi-fenil)-3-nitrokinolin, 20 ml N,N-dimetil-formamid, 0,92 g poralakú kálium-karbonát és 0,41 ml metil-jodid keverékét 0 °C-on 10 percen át, majd szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, ezután vízzel hígítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A maradékot metanolból átkristályosítva 1,12 g (89,6%) mennyiségben 6-klór-4-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-3-nitrokinolint kapunk 114–116 °C olvadáspontú sárga kristályok alakjában.

(2) Az előző lépésben kapott 6-klór-4-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-3-nitrokinolint az 1. referenciapélda (2) lépésében ismertetett módszerhez hasonló módon 95,9%-os hozammal a 180–181 °C olvadáspontú 3-amino-6-klór-4-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-kinolinná redukálhatjuk.

44. referenciapélda

A következő vegyületeket a 35. referenciapéldában ismertetett módszerhez hasonló módon állíthatjuk elő.

(1) 4-(2-klór-fenil)-5-metil-3-nitrokinolin; op.: 147–148 °C. Hozam: 69,8%.

(2) 3-amino-4-(2-klór-fenil)-5-metilkinolin; op.: 152–153 °C. Hozam: 97,8%.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás új (I) általános képletű kinolinszármazékok – a képletben

R¹ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport;

R² jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, halogén-(1–4 szénatomot tartalmazó)alkil-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, nitro-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkiltio-, halogén-(1–4 szénatomot tartalmazó)alkiltio- vagy halogén-(1–4 szénatomot tartalmazó)alkoxics csoport;

R³ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxics csoport;

R⁴ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport;

R⁵ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkiltio- vagy hidroxilcsoport;

R⁶ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxi- vagy hidroxilcsoport;

R⁷ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxi- vagy hidroxilcsoport;

R⁸ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport;

R⁹ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxics csoport;

R¹⁰ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, hidrox- vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkanol-oxics csoport;

R¹¹ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, nitro- vagy halogén- 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport;

R¹² jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxics csoport;

R jelentése hidrogénatom vagy 1–8 szénatomot tartalmazó alkilcsoport vagy hidroxil- és/vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált fenil-(1–4 szénatomot tartalmazó)alkilcsoport;

m értéke 0 vagy 1; és

n értéke 0 vagy 1,

azzal a megkötéssel, hogy ha m értéke 0, akkor

(i) R^5 , R^6 és R^7 közül legalább az egyik jelentése hidrogénatomtól eltérő vagy

(ii) ha R^5 , R^6 és R^7 egyaránt hidrogénatomot jelent, akkor R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} és R^{12} közül legalább az egyik jelentése fluoratom –

és gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely (II^a) általános képletű vegyületet vagy sóját valamely (III^b) általános képletű vegyülettel vagy sójával – a képletekben Q^2 jelentése –NCO képletű csoport, ha Q^1 jelentése –N(R)H képletű csoport vagy Q^2 jelentése aminocsoport, ha Q^1 jelentése –NCO vagy –N(R¹³)COX képletű csoport, R^{13} jelentése a tárgyi körben R jelentésére megadott alkil- vagy fenil-alkilcsoport és X jelentése halogénatom, míg a többi szimbólum jelentése a tárgyi körben megadott – reagáltatunk és kívánt esetben egy így kapott, $m = 0$ jelentésű (I) általános képletű vegyületet $m = 1$ jelentésű (I) általános képletű vegyületté oxidálunk és/vagy gyógyászatilag elfogadható sóit képzünk. (Elsőbbsége: 1989. 03. 27.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására, amelyek képletében

R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport;

R^2 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, halogén-(1–4 szénatomot tartalmazó)alkil-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, nitro-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-tio-, halogén-(1–4 szénatomot tartalmazó)alkil-tio- vagy halogén-(1–4 szénatomot tartalmazó)alkoxicsoprot;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxicsoprot;

R^4 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport;

R^5 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-tio- vagy hidroxilcsoport;

R^6 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy hidroxilcsoport;

R^7 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxi- vagy hidroxilcsoport;

R^8 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport;

R^9 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxicsoprot;

R^{10} jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, hidroxil-, nitro- vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkanol-oxicsoprot;

R^{11} jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, nitro- vagy halogén- (1–4 szénatomot) tartalmazó alkilcsoport;

R^{12} jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1–4

szénatomot tartalmazó alkil- vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxicsoprot;

R jelentése hidrogénatom vagy 1–8 szénatomot tartalmazó alkilcsoport vagy hidroxil- és/vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált fenil-(1–4 szénatomot tartalmazó)alkilcsoport;

m értéke 0; és

n értéke 0 vagy 1,

azzal a megkötéssel, hogy

10 (i) R^5 , R^6 és R^7 közül legalább az egyik jelentése hidrogénatomtól eltérő vagy

(ii) ha R^5 , R^6 és R^7 egyaránt hidrogénatomot jelent, akkor R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} és R^{12} közül legalább az egyik jelentése fluoratom,

15 *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1988. 07. 12.)

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó következő vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására:

20 6-klór-4-(2-klór-fenil)-3-[3-(4-klór-fenil)-ureido]-kinolin,

6,8-dimetil-4-(2-klór-fenil)-3-[3-(4-klór-fenil)-ureido]-kinolin,

25 6-klór-4-(2-metil-tio-fenil)-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-kinolin,

6-(difluor-metil-tio)-4-fenil-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-kinolin,

30 6-(difluor-metoxi)-4-fenil-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-kinolin,

8-klór-4-(2-klór-fenil)-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6-metil-kinolin,

6-klór-4-(2-klór-fenil)-3-[1-butil-3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-kinolin és

35 4-(2-klór-fenil)-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6,8-dimetil-kinolin-hidroklorid,

azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1988. 08. 29.)

40 4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R jelentése hidrogénatom, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1988. 07. 12.)

45 5. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R jelentése 1–8 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1988. 07. 12.)

50 6. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R jelentése 7–9 szénatomot tartalmazó fenil-alkilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1988. 07. 12.)

55 7. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (I^a) általános képletű vegyületek – a képletben $R^{2'}$ és $R^{6'}$ egymástól függetlenül halogénatomot vagy 1–4 szénatomos

alkilcsoportot jelentenek – előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1988. 07. 12.)

8. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (I^b) általános képletű vegyületek – a képletben R^{2''} és R^{4'} egymástól függetlenül 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent, és R^{6'} jelentése halogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport – előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1988. 07. 12.)

9. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó következő vegyületek előállítására:

6-klór-4-(2-klór-fenil)-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-kinolin,

6-klór-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-4-(2-metil-fenil)-kinolin,

3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6-metil-4-(2-metil-fenil)-kinolin,

4-(2-klór-fenil)-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6,8-dimetil-kinolin,

4-(2-klór-fenil)-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6-etil-kinolin,

4-(2-klór-fenil)-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6-fluor-kinolin,

3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6-metil-4-(2-metil-fenil)-kinolin,

4-(2-klór-fenil)-3-[3-(2,6-difluor-fenil)-ureido]-6,8-dimetil-kinolin,

4-(2-klór-fenil)-3-[3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-ureido]-6,8-dimetil-kinolin,

4-(2-klór-fenil)-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6,7-dimetil-kinolin,

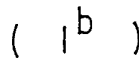
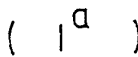
5 *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1988. 07. 12.)

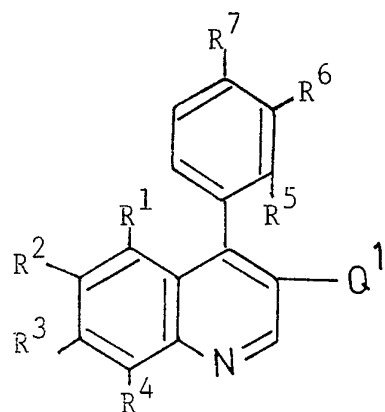
10. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet – a képletben R¹–R¹², R, m és n jelentése az 1. igénypontban megadott – vagy gyógyászatilag elfogadható sóját a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy segédanyaggal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1989. 03. 27.)

11. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, a 2. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet – a képletben R¹–R¹², R, m és n jelentése a 2. igénypontban megadott – vagy gyógyászatilag elfogadható sóját a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy segédanyaggal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1988. 07. 12.)

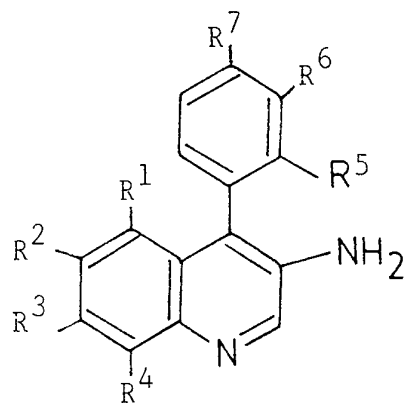
12. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, a 3. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy segédanyaggal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1988. 08. 29.)

30

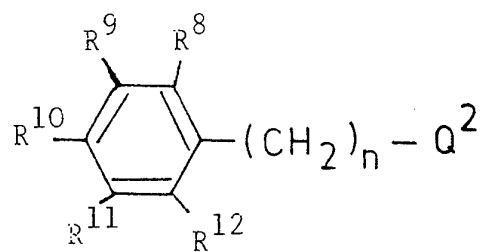




(II^a)

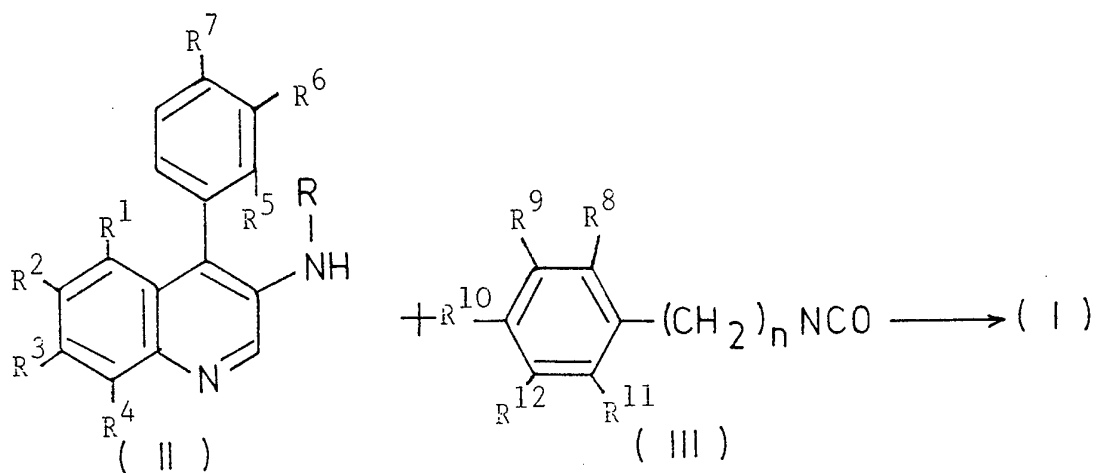


(II^b)

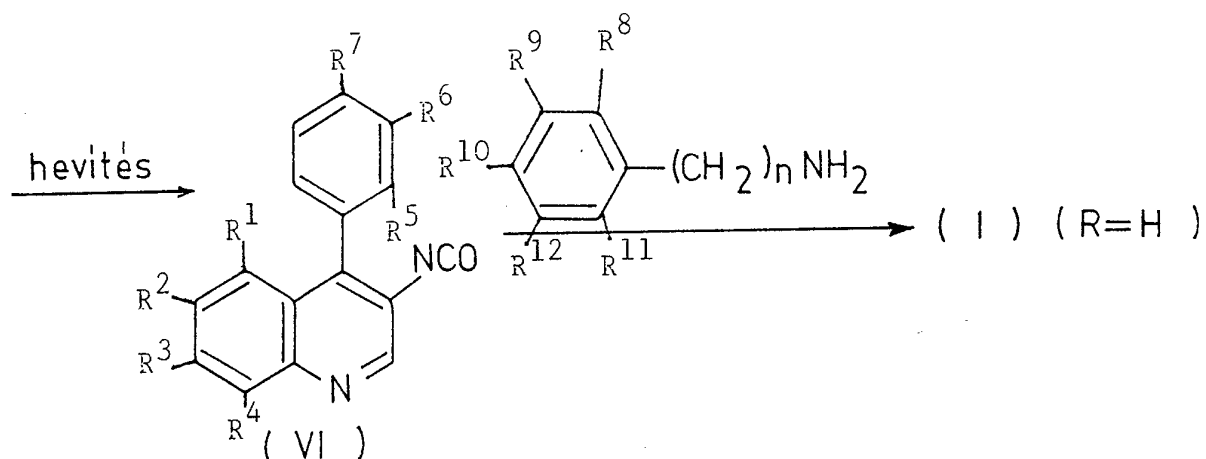
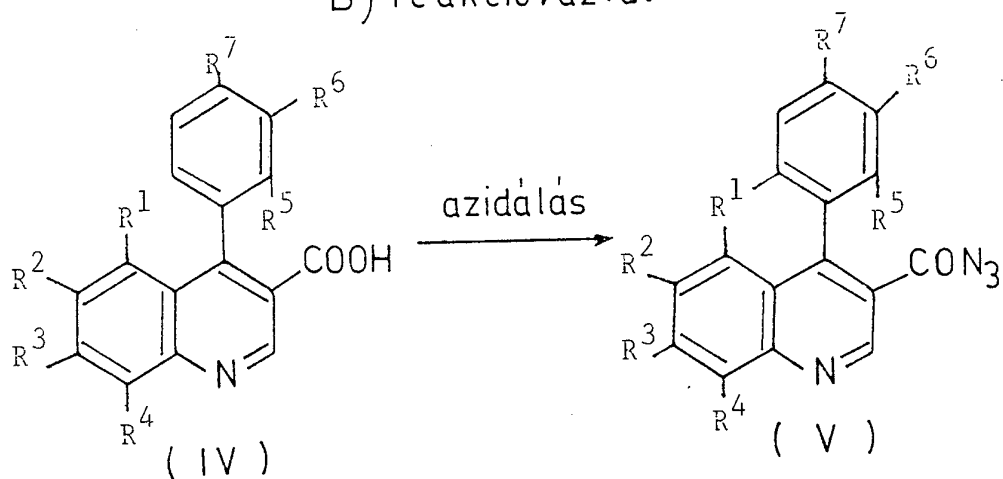


(III^b)

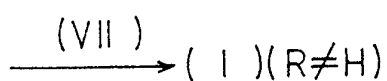
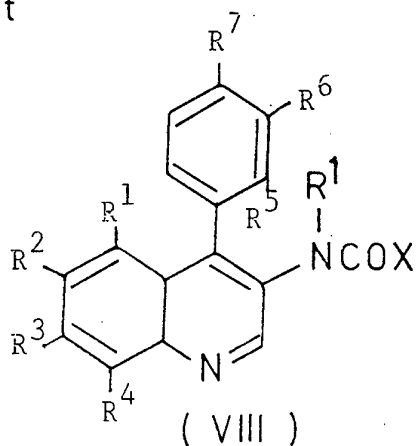
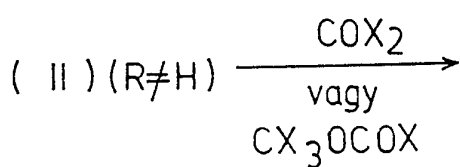
A, reakcióvázlat



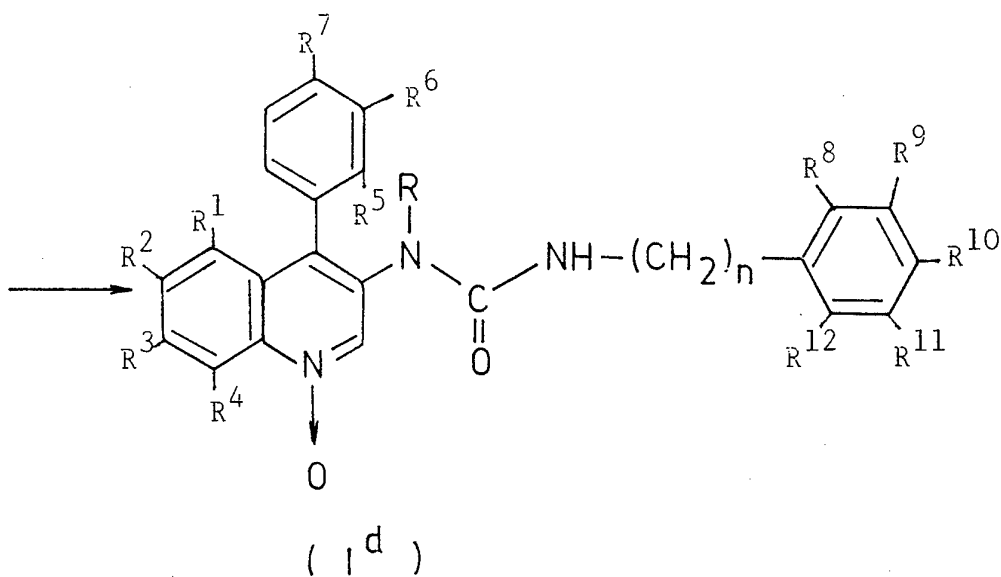
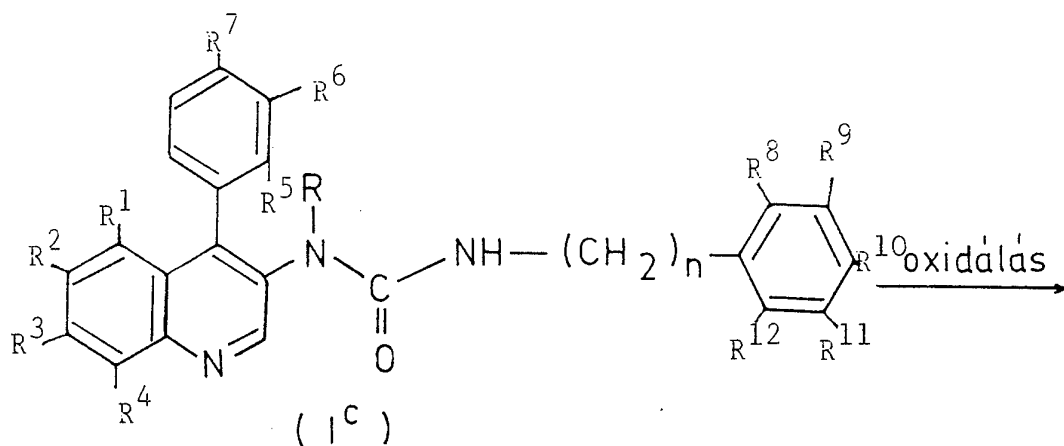
B, reakcióvázlat



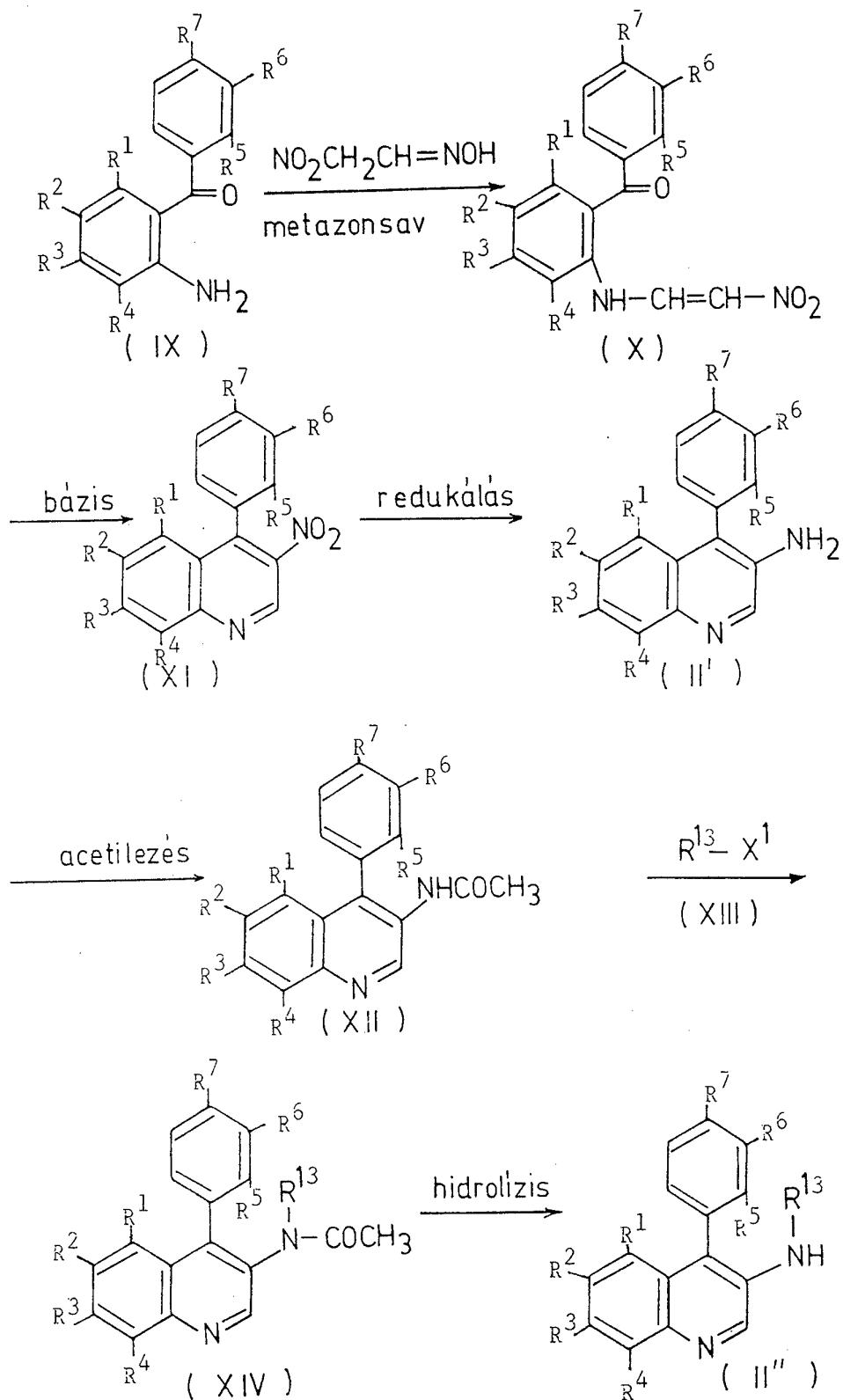
C₁ reakcióvázlat



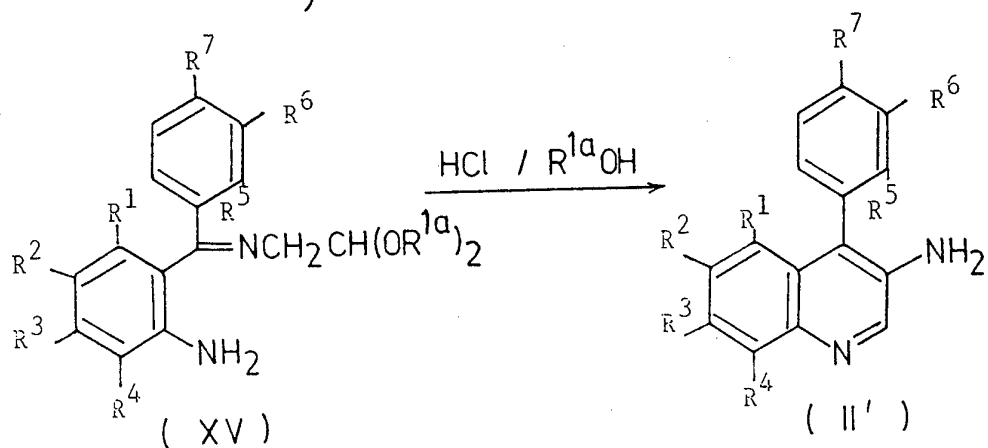
D₁ reakcióvázlat



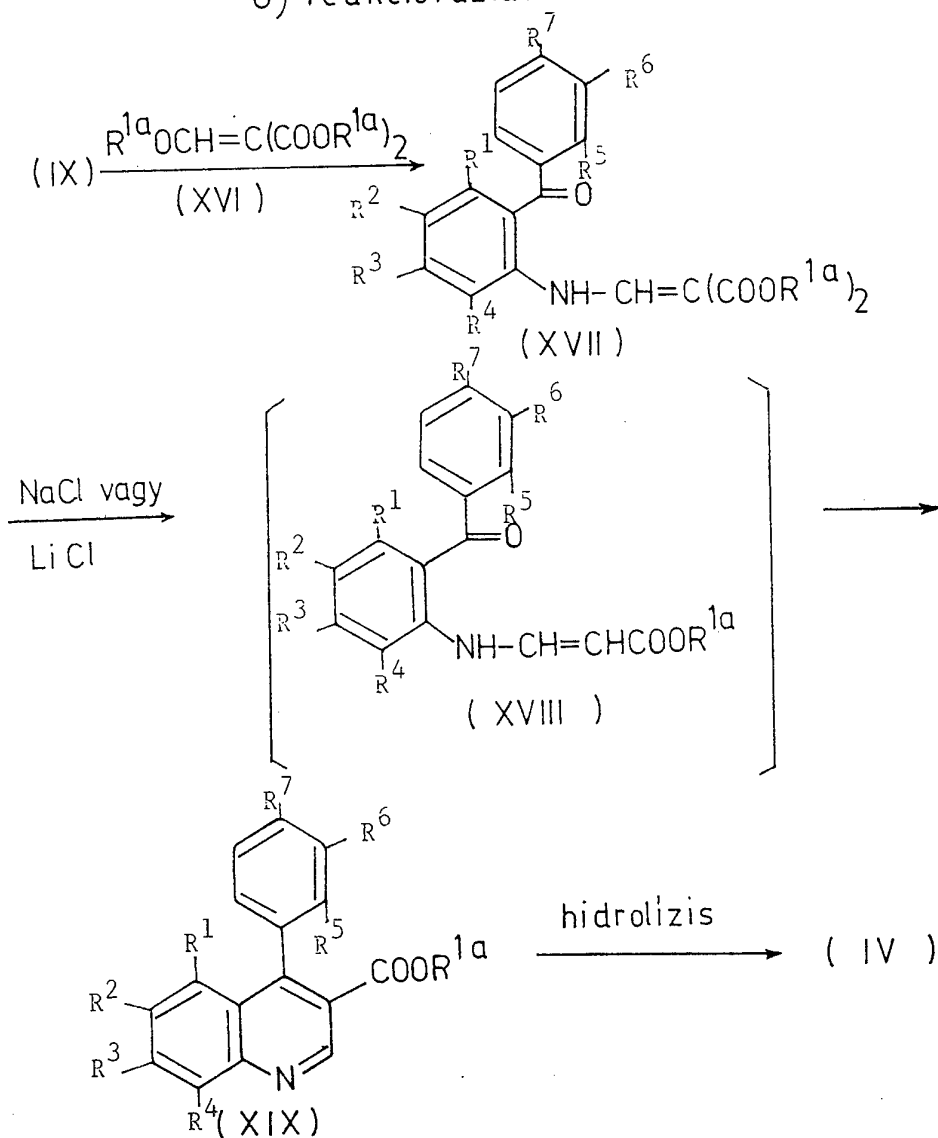
E_j reakcióvázlat



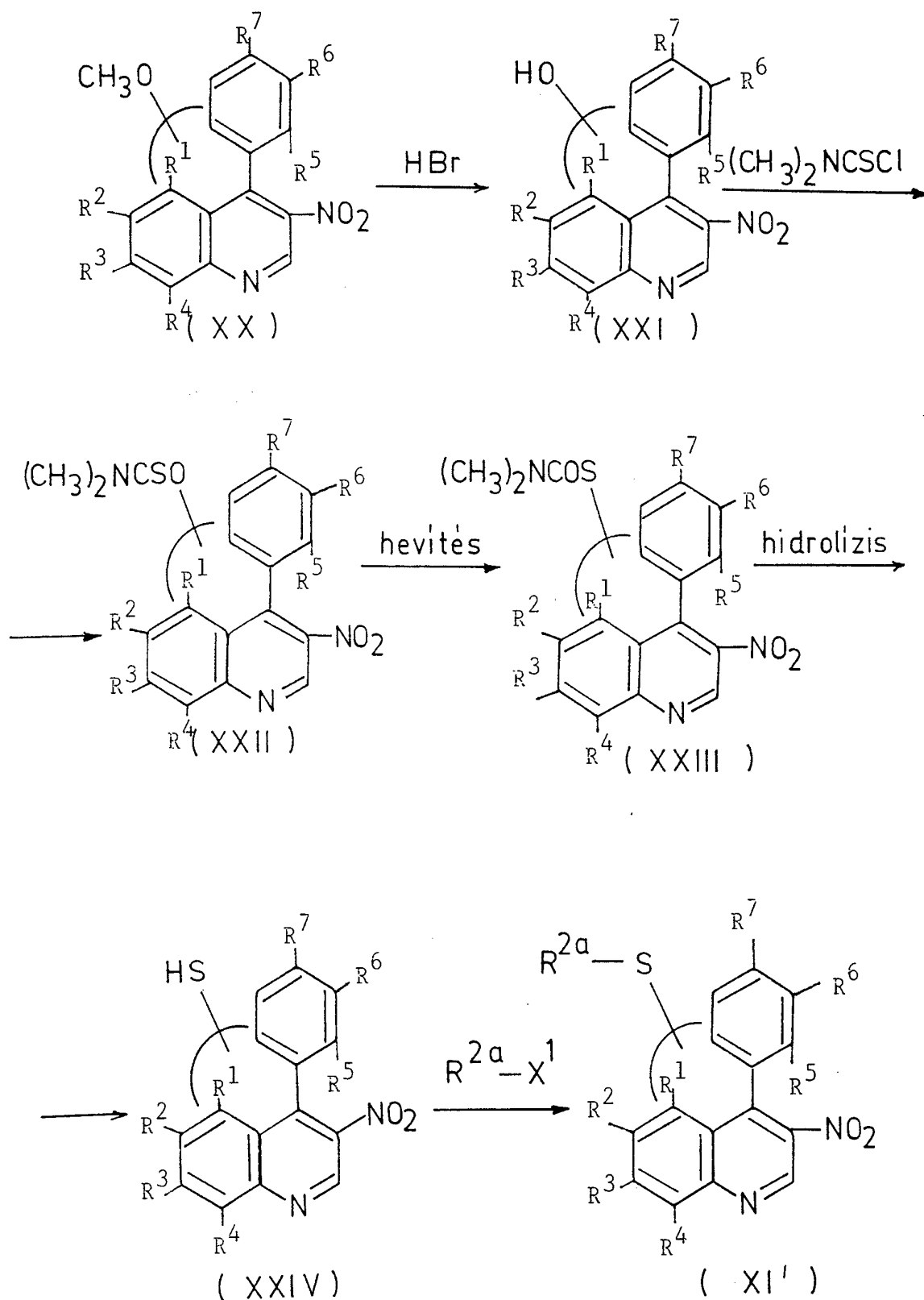
F) reakcióvázlat



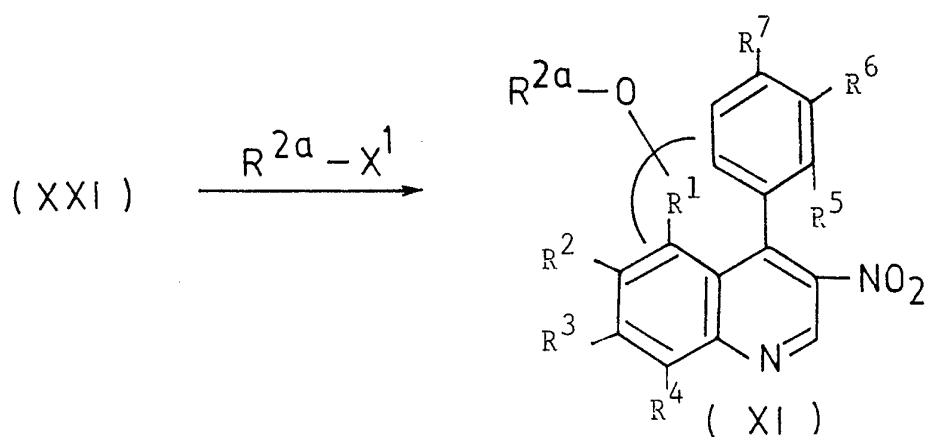
G) reakcióvázlat



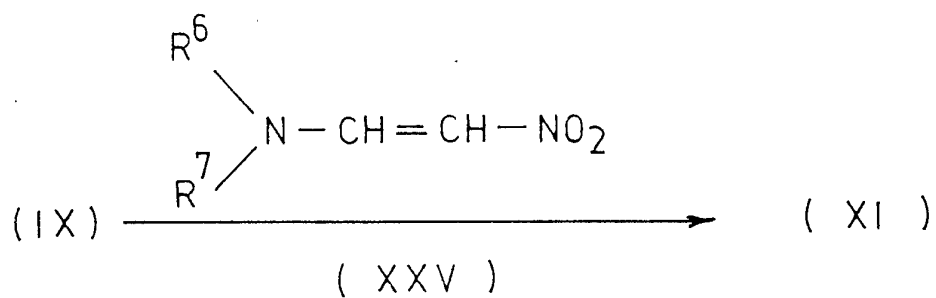
H₂ reakcióvázlat



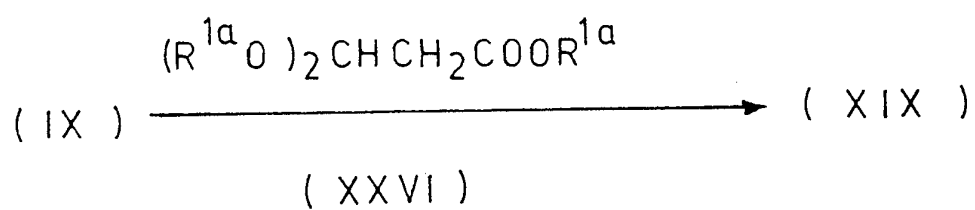
I_j reakcióvázlat



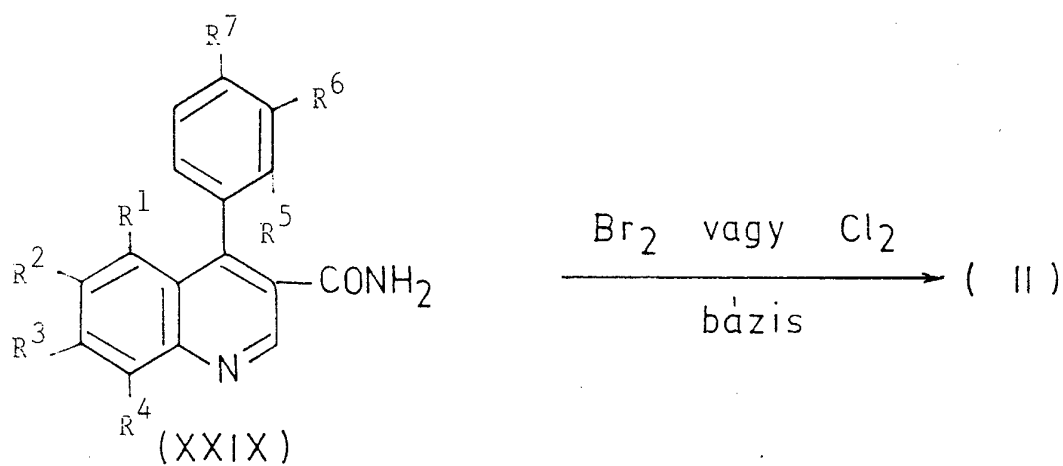
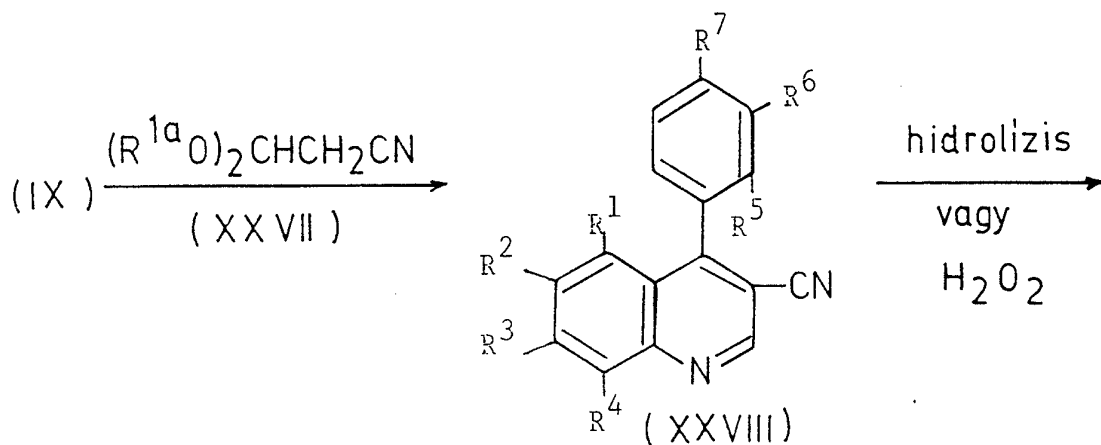
J_j reakcióvázlat



K_j reakcióvázlat



L₁ reakcióvázlat



M₁ reakcióvázlat

