

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(11) Lajstromszám:

200165 A

(22) Bejelentés napja: 1987.04.22.

(21) (1740/87)

(51) Int Cl⁵

C 07 D 215/06

C 07 D 215/08

C 07 D 215/36

A 61 K 31/47

(41) (42) Közzététel mellőzés

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.04.30

(72) Feltalálók:

Szvoboda János, 20 %, Rozsnyai Tamás, 20 %, Budapest,
Szente József, 15 %, Kiskunlacháza, Légrádi Lászlóné, 10 %,
Melovics László, 10 %, dr. Fekete Jenő, 10 %, Ötvös Imre,
5 %, Budapest, HU

(73) Szabadalmas:

MATERIAL Vegyipari Szövetkezet,
Budapest, HU

**(54) Eljárás dihidrokinolin-származékok, valamint a vegyületeket tartalmazó
gyógyászati készítmények, takarmányok és takarmány premixek előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű vegyületek – ahol

R₁ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport és

R₂ jelentése 1–2 szénatomos alkilcsoport,

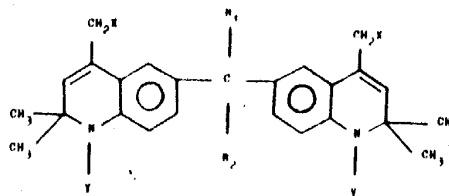
X jelentése hidrogénatom vagy –SO₃Me csoport – ahol Me jelentése hidrogénatom, alkáli- illetve alkáliföldfémion, és Y hidrogénatom, vagy

X jelentése hidrogénatom és

Y jelentése hidrogénatom vagy acilcsoport – és savaddíciós só előállítására.

A találmányra jellemző, hogy 2,2,4-trimetil-1,2-dihidrokinolint vagy sóját R₁R₂CO általános képletű ketonnal – ahol R₁ és R₂ jelentése a fenti – kondenzálják katalizátorként ásványi sav, előnyösen sósav jelenlétében és kokatalizátorként nitrogén-tartalmú bázis, előnyösen tri-etanolamin, piridin vagy anilin jelenlétében oldószeres közegben, és kívánt esetben a kapott terméket savaddíciós sóvá alakítják, és kívánt esetben a szabad bázist szulfonálják vagy azilezik.

Az új ketonok antioxidáns hatásúak.



(1)

A leírás terjedelme: 6 oldal, 1 ábra

HU 200165 A

A találmány tárgya eljárás nagytisztaságú, kristályos antioxidáns hatású 2,2,4-trimetil-1,2-dihidrokinolin ketonokkal képzett kondenzációs termékei és származékai, valamint az új vegyületeket tartalmazó takarmányok és takarmány premixek, illetve gyógyászati készítmények előállítására.

Az utóbbi évtizedekben az egész világon rendkívüli mértékben megnőtt különböző területeken az antioxidánsok alkalmazásának jelentősége, aminek egyenes következménye az egyre növekvő felhasználás. A legnagyobb felhasználó a műanyag és gumiipar, ahol az antioxidánsokkal szemben támasztott legfontosabb követelmény a specifikus hatékonyság, de ezen túlmenően fontos tényező a kompatibilitás, csekély hajlam a migrációra stb. Egyre fontosabb szerepet tölt be az antioxidánsok alkalmazása a mezőgazdaságban, az élelmiszeriparban, sőt az utóbbi időben az állatgyógyászatban és a humán terápiában is. Míg a gumi- és műanyagiparban számtalan amin és fenol-típusú antioxidánsot használnak, a takarmányok stabilizálására gyakorlatilag a 6-etoxi-1,2-dihidro-2,2,4-trimetil-kinolin (EMQ) és a 2,6-di(tercier-butil)-hidroxi-toluol (BHT) terjedt el. A takarmánykeverékek stabilizálására felhasználható antioxidánsoknak egyidejűleg több lényeges követelménynek kell megfelelni, mint a széles hatásspektrum, több szubsztrátumra kiterjedő hatékonyság a csekély toxicitás, ill. optimális esetben az ártalmatlan típus. Ez utóbbi szempontot tartja szem előtt a WHO/FAO Nutrition Meeting Series No. 40 A, B, C, WHO/FOOD AU 67.29 ajánlása, mely szerint az említett célokra olyan antioxidánsokat kellene alkalmazni, melyek LD₅₀ értéke meghaladja az 5 g/testsúly kg értéket. Ismeretes, hogy sem az EMQ, sem a BHT nem elégíti ki ezt a követelményt. Ennek ellenére mégis ez a két vegyület a legelfogadottabb, ami annak tudható be, hogy a fentebb említett komplex követelményeket — a technika állásának jelenlegi szintjén — ezek közelítik meg a legjobban.

A 6,6'-metilén-bisz(2,2,4-trimetil-1,2-dihidrokinolin) inkább a humán gyógyászatban alkalmazható radioszenzibilizáló tulajdonsága következtében, azonban a takarmányok stabilizálására nem bizonyult igazán alkalmasnak, mert metilén-csoportjának rendkívüli érzékenysége miatt az állatok zsírszövetében gyakran elszíneződés lépett fel.

A 6,6'-etilidén-bisz(2,2,4-trimetil-1,2-dihidrokinolin), másnéven XAX—M antioxidáns hatása jó, toxicitása alacsony, azonban oxidáció hatására az etilidén-csoport itt is oxidálódik, és a vegyületnek szintén van bizonyos színező hatása.

A 162.358. sz. magyar szabadalmi leírás szerint előállított XAX—M további hátránya, hogy a termék kémiaiilag nem egységes, hanem a magyar szabadalmi leírás 4. oldala szerint a reakciófeltételektől függően változik a kondenzációs termékek polikondenzációs foka, azaz a dihidrokinolin egységek száma. A termékek, melyeket acetaldehides, illetve hosszabb szénatomszámú aldehides kondenzálással kapnak, 2,4-dihidrokinolin egységet tartalmazó kondenzált molekulák elegyei. Állandó összetételük tehát nehezen biztosítható, holott ezt a felhasználó megkívánja.

A termék nagyobb tisztaságban történő előállítását célozta meg a 196.992. sz. és a 196.556. sz. magyar szabadalmi bejelentés. Gazdaságos és a gyakorlatban könnyen megvalósítható eljárást azonban eddig nem sikerült kidolgozni.

Jelen találmányunk célja az volt, hogy olyan vegyületeket állítsunk elő, amelyek az ismert dihidrokinolin-származékok jó antioxidáns hatását megőrzik, tehát humán és állatgyógyászati felhasználhatóságát valamint a kokcidiosztatikumok hatását fokozzák, alacsony toxicitásúak, de ugyanakkor kémiaiilag egységes, jól definiálható szerkezetű anyagok.

Azt találtuk, hogy a fent felsorolt követelményeknek megfelelő, tehát az említett hátrányoktól mentes új vegyületeket állíthatunk elő, ha a 2,2,4-trimetil-1,2-dihidrokinolint speciális körülmények között rövidszénláncú ketonokkal kondenzáljuk és kívánt esetben a kapott vegyületeket szulfonáljuk vagy acilezzük.

A találmány szerint tehát (I) általános képletű vegyületeket és ezek savaddíciós sóit állítjuk elő — ahol

R₁ jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport és

R₂ jelentése 1—2 szénatomos alkilcsoport,

X jelentése hidrogénatom vagy -SO₃ME-csoport — ahol Me jelentése hidrogénatom, alkáli- illetve alkáliföldfémion, és Y hidrogénatom, vagy

X hidrogénatom és Y jelentése 2—5 szénatomos alkil-karbonilcsoport —

oly módon, hogy a 2,2,4-trimetil-1,2-dihidrokinolint vagy sóját egy R₁R₂CO általános képletű ketonnal — ahol R₁ és R₂ jelentése a fenti — kondenzáljuk 1—5%, előnyösen 2—3% nitrogéntartalmú bázis, mint kokatalizátor, előnyösen trietanol-amin, piridin vagy anilin és kokatalizátorként ásványi sav, a dihidrokinolinra vonatkoztatva előnyösen 0,9—2,5 mól, előnyösen 1,25—1,75 mól sósav jelenlétében, oldószeres közegben és kívánt esetben a kapott terméket savaddíciós sóvá alakítjuk át.

Kívánt esetben a bázist kénsavval vagy oleummal szulfonáljuk vagy ismert acilezőszerrel acilezzük.

A savaddíciós sókat pl. sóssavval, hidrogén-bromiddal és kénsavval, előnyösen sóssavval ismert módon képezhetjük.

R₁ jelentésében az alkilcsoport egyenes vagy elágazó láncú lehet. R₁ 1—4 szénatomos alkilcsoportot jelenthet, ahol az alkilcsoport lehet metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, szek-butil-, előnyösen metil-, etil-, izobutilcsoport.

R₂ 1—2 szénatomos alkilcsoport, előnyösen metil-, etilcsoport lehet.

X jelentése előnyösen hidrogénatom vagy SO₃Me csoport, ahol Me alkáli- vagy alkáliföldfémion, előnyösen nátrium-, kálium- vagy kalciumion.

Y jelentése előnyösen hidrogénatom vagy acilcsoport, előnyösen acetyl-, formil-, különösen acetyl-csoport.

Megleپő módon a nitrogén bázis alkalmazása az eredményezzi, hogy a kondenzáció gyorsan lejártszódik, így kevesebb melléktermék keletkezik.

A reakcióelegyet feldolgozhatjuk úgy, hogy a só, előnyösen a sóssavas sót leszűrjük vagy centrifugáljuk és szabad bázissá alakítjuk. Egy másik módszer

szerint az elegyet semlegesítjük, és a terméket szabad bázis formájában kristályosítjuk, ezáltal 95%-os tisztaságú terméket kapunk, vagy az anyalúggal együtt dolgozzuk fel a terméket, majd a reagálatlan kiindulási anyagot vákuumban ledesztilláljuk és így 60–80% körüli tisztaságú anyagot kapunk.

A reakciót szobahőmérséklettől adott esetben nyomás alatt az elegy forráspontjáig terjedő hőmérsékleten végezzük.

Ketonként előnyösen acetont, metil-etil-ketont vagy metil-izobutil-ketont, különösen acetont használunk.

A találmány szerint a reagensek molaránya az acetonanilra vonatkoztatva általában 0,5 móli-tól többszörös feleslegig terjedhet. Felesleget, előnyösen 10-szeres felesleget célszerű alkalmazni.

A szulfonálást ismert módon oleummal vagy kénsavval végezhetjük.

A találmány szerint másik kiindulási anyagként használt 2,2,4-trimetil-1,2-dihidrokinolin ismert vegyület. Előállítását és tulajdonságait például Bayer, J. Prakt. Chem. [2] 33, 401 (1886), és Combes. Bull. Soc. Chim. Fr. 49, 89 (1888) ismerteti.

A találmány szerinti ketonokkal előállított kondenzációs termékek új vegyületek. Kémiai szerkezetük következtében nem színező hatásúak, viszont sokoldalúan alkalmazhatók antioxidáns szerként az ipar, az élelmezés és takarmányozás, valamint a gyógyászat és állatgyógyászat terén. Külön meg kell említeni, hogy kiváló a kokcidiosztatikumok hatását fokozó tulajdonságuk.

Azt találtuk például, hogy a 2,2-di(2',2',4'-trimetil-1',2'-dihidrokinolin-6'-il)-propán kiváló minőségű gumiiipari öregedésgátló, amely nem okoz elszíneződést.

Ugyanígy a 2,2-di(2',2',4'-trimetil-1',2'-dihidrokinolin-6'-il)-bután is nem-színező gumiiipari antioxidánsként alkalmazható, minthogy gumikeverékben rendkívül jól oldódik és akár 5%-ban is adagolható élelmiszerrel érintkező termékeknek is.

A 2,2-di(2',2'-dimetil-4'-metán-szulfonsavas N-1',2'-dihidrokinolin-6'-il)-propán vízben igen jól oldódik, ezért humángyógyászatban alkalmazható. Kivédi a szervezetre káros szabad gyökös reakciókat. Ez különösen mérgezéseknél és sugárártalomnál, valamint keringési rendellenességeknél hasznos. Állattartásnál baromfi encephalomalatia, illetve fertőző senyveség ellen adagolható itatóvízzel.

Az új antioxidáns hatóanyagok közül pl. a 2,2-di(2',2',4'-trimetil-1',2'-dihidrokinolin-6'-il)-propán toxicitása igen alacsony, így igen jól alkalmazható takarmányozási, élelmiszeripari és gyógyászati célra, például gyógyszerek és szervezetek stabilizálására és állati takarmányokban, különösen baromfi, nyúl, sertés takarmányokban, mint antioxidáns és mint kokcidiosztatikumok hatásfokozó komponense.

Még extrém körülmények között (vas-, rézvegyületek, ill. -halogenidek jelenlétében) sem okoz elszíneződést a tápban, ill. zsírszövetben. Ennek a kokcidiosztatikushatást fokozó tulajdonságnak alátámasztására összevetettük a 3. példa szerinti vegyület kokcidiózis elleni hatását az ismert SalinomycinR és MonensinR szerek hatásával.

Az állatok (baromfiak) fertőzöttségét egyenként 0, 1, 2, 3 kereszttel értékeltük. Az oocysta index számlálója a keresztek összegét, a nevező az állatok számát mutatja.

I. táblázat

Diéta	oocysta index	elhullás	testtömeg 14 napos korban	SD
Fertőzött kontroll	30/10	2	145	41
3. példa szerinti anyag 0 ppm Salinomycin* 60 ppm	10/10	-	165	31
3. példa szerinti anyag 30 ppm	30/10	3	141	27
3. példa szerinti anyag 120 ppm Salinomycin 30 ppm	0/10	-	126	20
3. példa szerinti anyag 120 ppm Salinomycin 15 ppm	0/10	-	141	20
3. példa szerinti anyag 120 ppm Monensin**	0/10	-	144	25

* Hoechst

** Eli Lilly

A táblázatból kitűnik, hogy a Salinomycin esetén a 3. példa szerinti anyag mellett 15 ppm nagyobb, Monensin esetén a 3. példa szerinti anyag mellett 30 ppm azonos védelmet ad, mint az eredeti gyártó által önmagában ajánlott dózis. Sikerteljes tehát végre olyan antioxidáns hatású vegyületeket előállítani, melyek a régen várt változást meghozhatják az antioxidánsok területén és kiszoríthatják a toxikus EMQ-t és BHT-t és a színező XAX-M-t.

Az új vegyületek antioxidáns hatását az alábbiak szerint szemléltetjük:

Antioxidáns hatékonyság

AOM (aktív oxigénes metodika) alapján

1. A módszer leírása

Termosztált körülmények között egyenletes áramban levegőt vezetünk keresztül antioxidáns tartalmazó, ill. nem tartalmazó mintákon. Mérjük a Lea-szám időbeni változását.

2. Felhasznált anyagok

Glicerín-trioleát purum C₃₇H₁₀₄O₆ LOBA FE-INCHEMIE

KJ p.a.

Kloroform

Jégecet

Na₂S₂O₃ 0,002 n oldat

Keményítő indikátor

3. Mérési módszer

5 A termosztált 4 db vizsgálati küvetába bemérünk 30 g glicerín-trioleátot, melyben 20 mg (0,02%) vizsgálandó antioxidáns oldottunk fel. A küvetákat 70 °C-on tartjuk és 9,6–10 l/ó sebességgel levegőt áramoltatunk keresztül a vizsgálandó olajon. A kontrollból óránként, az antioxidáns tartalmazó mintákból 4 óránként mintát veszünk, és a következő módon mérjük a lea-számot:

15 Kb. 1 g (4 jegy pontossággal mért) mintához 30 ml 1:1 térfogatarányú kloroform-jégecet oldatot és 1 g szilárd kálium-jodidot adunk, 60 sec-ig forraljuk, majd gyorsan lehűtjük és 15 ml 5%-os vizes kálium-jodid oldatot adunk hozzá. 0,002 n Na₂S₂O₃ oldattal titráljuk keményítő indikátor jelenlétében.

20 Lea-szám = (fogyás/ml 0,002 n Na₂S₂O₃)—vakpróba)xfaktor bemérés (g)

4. Mérési eredmények

4/1. Kontroll

idő (h)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Lea-szám	12,4	24,9	21,6	24,3	38,4	37,3	52,4	63,3	80,0	85,3	108	111

4/2. Minták

idő (h)	4	8	12	16	20	24	28	31	34
Lea-számok									
MTDQ (összehasonlító 6,6'-metilén-bisz-származék) op.:156 °C	17,1	22,2	26,0	29,2	32,4	42,5	55,1	73,3	95,7
2. példa szerinti 80%-os anyag	20,2	19,3	18,6	25,2	29,4	36,6	44,5	58,4	64,9
4. példa szerinti 98%-os anyag	16,3	19,4	21,0	23,5	38,5	32,0	39,1	46,3	60,8

Antioxidáns hatékonyság γ-acil helyettesítés esetén:

idő (óra)	4	8	12	16	20	24	28
Y-acetil							
Lea-számok	16,9	23,2	27,8	33,0	42,6	69,2	103,5

Az X-SO₃Na esetén vízdékony antioxidánsnyerünk, melyet a következő heterogén rendszerben vizsgálunk: 30 ml víz, melyet 1 ml 7-es pH-jú foszfát pufferrel semlegesítünk. 20 g triolát, 1,5 g

65

30%-os zsíralkohol-szulfonát. Az így készített emulzióhoz 20 mg% vizsgálandó antioxidáns adunk. Úgy az antioxidáns bemérés, mint a Lea-számok az olajtartalomra vonatkozik.

Lea-szám	0	2	4	6	8	10	12
Kontroll	2,8	6,6	9,0	26,9	72,9	124,1	267,3
SO ₃ ⁻ Na ⁺	2,8	3,7	6,1	10,9	28,0	45,0	93,7
Glutation	2,8	3,3	4,7	9,1	16,3	34,1	51,6
L-aszcorbinsav	2,8	8,8	32,6	69,6	103,9	132,0	193,0

Kiviteli példák**1. példa**

Négynyakú keverővel, hőmérővel, adagoló tölcse-
csérrel, visszafolyató hűtővel ellátott lombikba be-
táplálunk 150 tr. 10% vizet tartalmazó acetont, 105
tr. 2,2,4-trimetil-1,2-dihidrokinolint, 2,5 tr. piri-
dint és hozzácsurgatunk 100 tr. cc HCl-t. Az elegyet
forrpontjáig melegítjük és 22 órán át ezen a hőfo-
kon kevertetjük. Ezután visszahűtjük, 110 tr.
40%-os NaOH-ot adunk hozzá, keverjük forralás
mellett, elválasztjuk az acetont és 40 tr. reagálatlan
acetoanilt vákuumban ledesztilláljuk. A fenékter-
mék 60 tr. 80% tisztaságú 2,2-di(2',2',4'-trimetil-
1',2'-dihidrokinolin-6'-il)-propán, op.: 125—
135 °C.

2. példa

Gőzzel fűthető, vízzel hűthető, hőmérővel, keve-
rővel, adagolónyílással ellátott autoklávba betáplá-
lunk 100 tr. 2,2,4-trimetil-1,2-dihidrokinolint, 2 tr.
trietanol-amint, 280 tr. vízmentes acetont és 106 tr.
cc HCl-t. A készüléket lezárjuk és nyomás alatt 12
órán át 72—75 °C-on kevertetjük, majd visszahűt-
jük 40 °C-ra, 100 tr. 40%-os NaOH oldattal közöm-
bösítjük az elegyet, a vizes fázist elengedjük, a szer-
ves fázisról előbb az acetont, majd vákuumban az
acetoanilt ledesztilláljuk. Kitermelés: 62 tr. 78%-os
120—135 °C-on olvadó 2,2-di(2',2',4'-trimetil-
1',2'-dihidrokinolin-6'-il)-propán.

3. példa

Az 1. és 2. példa szerinti antioxidáns benzolból,
majd izopropanolból jó kitermeléssel átkristályo-
sítható, így teljesen fehér, 98% tisztaságú (HPLC
alapján), 156 °C-on olvadó terméket nyerünk, mely
a 80%-oshoz hasonló biológiai hatékonysággal
rendelkezik. Az anyalúg bepárlásával kiváló minő-
ségű gumiipari öregedésgátlót nyerünk.

4. példa

Az 1. példa szerint járunk el azzal a különbséggel,
hogy acetont helyett metil-etil-ketont használunk.
Kitermelés: 45 tr. 55% tisztaságú 2,2-di(2',2',4'-tri-
metil-1',2'-dihidrokinol-6'-il)-bután. Hexánból,
majd izopropanolból átkristályosítva 117—118 °C
olvadáspontú, 96—97% tisztaságú terméket ka-
punk, mely kiváló antioxidáns és szinergetikus ha-
tása kokcidiosztatikumoknál 80%-os megtakarítást
tesz lehetővé. Az anyalúgból nem színező gumiipa-
ri antioxidáns nyerhető.

5. példa

Az 1. példa szerint járunk el, de ketonként metil-
izobutil-ketont alkalmazunk. Kitermelés: 20% kb.
50% tisztaságú 2,2-di(2',2',4'-trimetil-1',2'-dihid-
rokinol-6'-il)-izohexán. Átkristályosítás után
120—126 °C-on olvad. Felhasználása lásd 6. példa.

6. példa

A 4. példa szerinti 98%-os anyagból 100 tr.részt
feloldunk 400 tr. min. 96%-os kénsavban, majd az
elegyet lassan 80 °C-ra melegítjük, és 2—3 óra

10 hosszát ezen a hőmérsékleten reagáltatjuk. A szul-
fonált terméket 1000 tr. víz és 1000 tr. jég keveré-
kéhez csurgatjuk, a kivált szulfonsavat szűrjük. Sza-
bad sav formájában forró vízből átkristályosítjuk,
majd Na-sóvá alakítjuk. Az így nyert szintelen kris-
tályos terméket súlyállandóságig szárítjuk. Kiter-
melés 105 tr. A 120 °C-on szárított termék elema-
nalízise:

15 C 55,1% (54,9), H 5,4% (5,42), N 4,56% (4,75), O
16,34% (16,27), S: 10,9% (10,85), Na 7,7% (7,8). A
termék kiválóan alkalmas gyógyászati célra.

20 100 g vízben szobahőmérsékleten 25 g termék ol-
dódik és 100 °C-on pedig 180 g 106—108 °C-on az
anyag elveszti a kristályvizét, 251 °C-on sötétre szí-
neződik, 260 °C-ig nem olvad és számottevően nem
bomlik.

7. példa

25 A 3. példa szerinti anyagból 100 tr.részt feloldunk
600 tr. Ac₂O-ban, majd 2 órán keresztül forraljuk.
A nyers termékről ledesztilláljuk az ecetsavat és az
anhidrid felesleget, majd 600 tr. forró acetontól át-
kristályosítjuk. Kitermelés: 114 tr. 120—121 °C-on
olvadó halványárga kristály.

8. példa

30 A 3. példa szerinti gyártásnál az NaOH oldatos
közömbösítést és vizes rész elválasztását követően
a reakcióelegyet HPLC-módszerrel vizsgáljuk a
végtermékre vonatkozóan, valamint meghatároz-
zuk víztartalmát. Ezt követően annyi acetont adunk
hozzá, hogy 2,2-di(2',2',4'-trimetil-1',2'-dihidro-
kinol-6'-il)-propánra nézve 30%-os legyen. Az olda-
tot szobahőmérséklettől 50 °C-ig terjedő hőmérsék-
leten szűrjük, majd 10% víz hozzáadásával
kristályosítjuk.

35 A kristályos elegyet szűrjük, acetonnal mossuk,
szárítjuk. Kitermelés 57 tr. 95% tisztaságú 150—
152 °C op.-jú termék. Az anyalúg analízis után az
új gyártási tételnél felhasználható. Ezzel kb. 95%-
os kitermelés érhető el.

9. példa

50 2,2-Di(2',2',4'-trimetil-1',2'-dihidrokinol-6'-il)-
propán sósavas sójának előállítás

55 39 g (0,1 mól) 5. példa szerinti vegyületet fel-
oldunk 35 °C hőmérsékleten 500 ml acetonban, majd
körülbelül 10 perc alatt 25 ml cc HCl (0,29 mól) 200
ml acetonnal készített oldatát csepegtetjük hozzá.
A kivált kristályokat 2 óra hosszát kevertetjük, 16
órán át pihentetjük, majd szűrjük, acetonnal mos-
suk, szárítjuk.

Kitermelés: 43,5 g (95%).

60 A dihidroklorid 194 °C—210 °C közötti hőmér-
sékleten bomlik, majd sötétedik, végül megolvad, a
szabad bázistól eltérően acetonban gyakorlatilag
oldhatatlan, de metanolban 30%-osnál töményebb
oldat készíthető belőle. Metanolos oldata alkoholos
KOH-val titrálva mólónként 2 mól sósavat tartal-
maz.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek — ahol R₁ jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport és R₂ jelentése 1—2 szénatomos alkilcsoport, X jelentése hidrogénatom vagy SO₃Me-csoport — ahol Me jelentése hidrogénatom, alkáli-, illetve alkáliföldfémion, és Y jelentése hidrogénatom, vagy

X jelentése hidrogénatom és

Y jelentése 2—5 szénatomos alkil-karbonilcsoport- és savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy 2,2,4-trimetil-1,2-dihidrokinolint vagy sóját R₁R₂CO általános képletű oxo-vegyülettel — ahol R₁ és R₂ jelentése a fenti — kondenzáljuk katalizátorként ásványi sav, előnyösen sósav jelenlétében és kokatalizátorként nitrogéntartalmú bázis, előnyösen trietanol-amin, piridin vagy anilin jelenlétében, oldószeres közegben és kívánt esetben a kapott terméket savaddíciós sóvá alakítjuk és kívánt esetben a szabad bázist szulfonáljuk vagy acilezőszerrel acilezzük és kívánt esetben a szulfonált terméket sóvá alakítjuk.

(Módosítási elsőbbség: 1988.04.11.)

2. Eljárás (I) általános képletű vegyületek — ahol

R₁ jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport és

R₂ jelentése 1—2 szénatomos alkilcsoport,

X és Y jelentése hidrogénatom —

és savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy 2,2,4-trimetil-1,2-dihidrokinolint vagy sóját R₁R₂CO általános képletű oxo-vegyülettel — ahol R₁ és R₂ jelentése a fenti — kondenzáljuk, katalizátorként nitrogéntartalmú bázis, előnyösen trietanol-amin, piridin vagy anilin jelenlétében, oldószeres közegben és kívánt esetben a kapott terméket savaddíciós sóvá alakítjuk.

(Elsőbbség: 1987. 04.22.)

3. A 2. igénypont szerinti eljárás azon (I) általános képletű vegyületek — ahol R₁ jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport és R₂ jelentése 1—2 szén-

atomos alkilcsoport — előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a kondenzálást a keton 0—40%-os előnyösen 10—20%-os vizes oldatában végezzük.

(Elsőbbsége: 1987. 04.22.)

5 4. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a savat, előnyösen a sósavat 0,9—2,5 mól, előnyösen 1,25—1,75 mól arányban alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1987. 04.22.)

10 5. Eljárás gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy legalább egy 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet — ahol R₁ jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport és R₂ jelentése 1—2 szénatomos alkilcsoport, X jelentése hidrogénatom vagy SO₃Me — ahol Me hidrogénatom vagy alkáli- vagy alkáliföldfémion és Y jelentése hidrogénatom vagy X jelentése hidrogénatom és Y jelentése 2—5 szénatomos alkil-karbonilcsoport — gyógyászatiilag elfogadható hordozóval összekeverünk és gyógyszerkészítménnyé alakítunk.

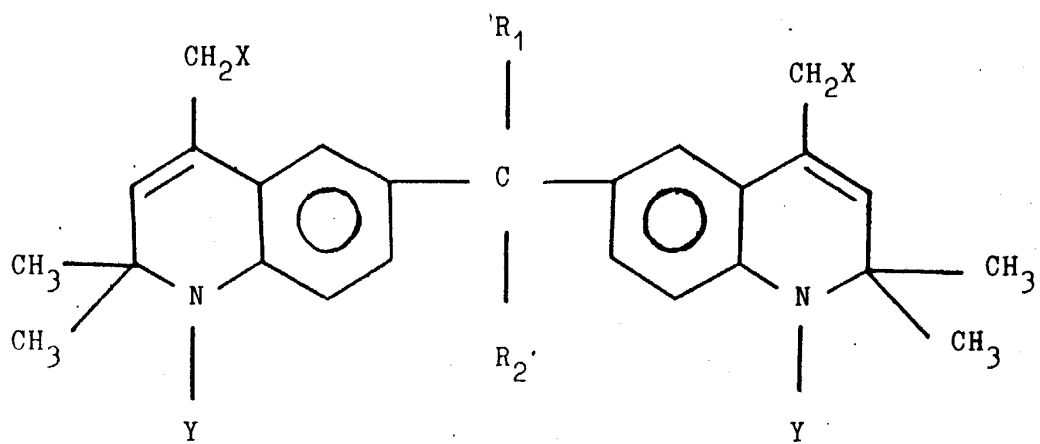
(Módosítási elsőbbség: 1988.04.11.)

15 6. Eljárás gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy legalább egy, 2. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet — ahol R₁ jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport és R₂ jelentése 1—2 szénatomos alkilcsoport, X jelentése hidrogénatom és Y jelentése hidrogénatom — gyógyászatiilag elfogadható hordozóval összekeverünk és gyógyszerkészítménnyé alakítunk.

(Elsőbbség: 1987.04.22.)

30 7. Eljárás kokcidiózis kezelésére alkalmas takarmány és takarmány premix előállítására, *azzal jellemezve*, hogy ionofor poliéter antibiotikumok vagy sóik, előnyösen nátriumsóik mellett legalább egy (I) általános képletű vegyületet — ahol R₁ jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport és R₂ jelentése 1—2 szénatomos alkilcsoport, X és Y jelentése hidrogénatom — szokásos hordozókkal összekeverünk és takarmánnyá vagy takarmány premixszé alakítunk.

(Elsőbbsége: 1987. 04.22.)



(I)