

SZABADALMI LEÍRÁS

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



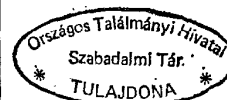
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

(11)

194 231

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,

C 07 D 471/04,
A 61 K 31/395



A bejelentés napja: (22) 87. 01. 21. (21) 174/87.

A bejelentés elsőbbsége: (33) Franciaország

(32) 86. 01. 22. (31) 86 00835

A közzététel napja: (41) (42) 87. 09. 28.

Megjelent: (45) 1988.03.18.

Feltaláló(k): (72)

GEORGE Pascal, Vitry S/Seine, DE PERETTI Danièle,
Antony (FR)

Szabadalmaz: (71)

Synthelabo, Párizs (FR)

(54)

Eljárás 1-(acil-amino-metil)-imidazo (1,2-a) kinolin-származékok és az ezeket a
vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya nyugtató, görcsoldó, fájdalom-
csillapító és fekély-gátló hatású, új (I) általános képle-
tű vegyületek és az ezeket a vegyületeket tartalmazó
gyógyszerkészítményekre vonatkozik.

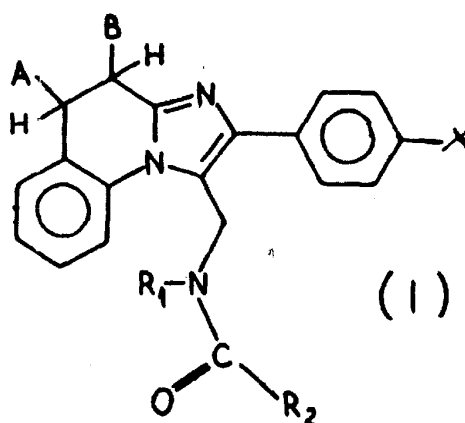
A képletben

A és B jelentése hidrogénatom, vagy együtt szén-szén
kötést képeznek,

X jelentése halogénatom vagy 1-4 szénatomos
alkil-, 1-4 szénatomos alkil-tio-, metil-szul-
fonil- vagy nitrocsoport,

R₁ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénato-
mos alkilcsoport és

R₂ jelentése egyenes vagy elágazó, láncú 1-6
szénatomos alkilcsoport.



A találmány tárgya eljárás az új (I) általános képletű 1-(acil-amino-metil)-imidazo (1,2-a) kinolin-származékok – ahol

A és B hidrogénatomot jelent, vagy együtt szén-szén kötést képeznek,

X jelentése halogénatom vagy 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkil-tio-, metil-szulfonil-, nitrocsoport,

R₁ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport és

R₂ jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1–6 szénatomos alkilcsoport – valamint az ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Előnyben részesítjük azokat a találmány szerinti vegyületeket, amelyekben

X jelentése klóratom, metil- vagy metil-tio-csoport

R₁ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport és

A, B és R₂ jelentése a fenti.

A találmány szerinti vegyületek az 1. mellékletben bemutatott reakcióvázlat szerint állíthatók elő. A (III), (IV) és (V) általános képletű vegyületekben A, B, X, R₁ és R₂ jelentése a fent megadott.

Először egy (II) képletű kinolint X csoporttal 4-es helyzetben helyettesített alfa-bróm-acetofenonnal reagáltatunk melegítés közben, szerves, klórozott oldószerben, előnyösen diklór-metánban vagy 1,2-diklór-etánban. A kapott (III) általános képletű kvaterner vegyületet melegítés közben ciklizáljuk ammónium-acetát jelenlétében, szerves oldószerben, előnyösen ecetsavban vagy propionsavban, 90°C hőmérsékleten és így olyan (IV) általános képletű vegyülethez jutunk ahol A és B jelentése hidrogénatom, vagy ammónium-acetát és vas(III)-klorid jelenlétében, szerves oldószerben, előnyösen ecetsavban vagy propionsavban, 120–140°C hőmérsékleten és így olyan (IV) általános képletű vegyület keletkezik, ahol A és B együtt szén-szén kötést képez.

A (IV) általános képletű vegyületet ecetsavas közegben főlős mennyiségű formalin segítségével az 1-helyzetben hidroximetilizzük. A kapott (V) általános képletű alkoholt R₂ CN általános képletű nitrillel reagáltatjuk tömény kénsav jelenlétében és hidrolízis után olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R₁ jelentése hidrogénatom és kívánt esetben e vegyületet R₁J általános képletű alkil-jodiddal alkilezzük.

A következő példák a találmány szerinti eljárást mutatják be.

A mikroelemzések és az IR (infravörös) és NMR (mágneses magrezonancia) spektrumok alátámasztják az (I) általános képletű vegyületek szerkezetét.

1. példa

N-metil-N-[2-(4-metil-fenil)-4,5-dihidro-imidazo (1,2-a)kinolin-1-il]-metil/-butánamid

1.1 1-[2-(4-metil-fenil)-2-oxo-etil]-kinolinium-bromid

110 g (0,516 mól) alfa-bróm-p-metil-acetofenont és 61 ml (0,516 mól) kinolint 500 ml diklór-metánban oldunk. Az oldatot visszafolyatás közben 1 óráig forraljuk, majd 300 ml étérrel hígítjuk és lehűtjük. A kapott 100 g sárga csapadékot leszűrjük és megszáritjuk. Olvadáspont: 220–221°C.

1.2 2-(4-metil-fenil)-4,5-dihidro-imidazo (1,2-a)kinolin

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Az 1.1 példa szerint előállított kvaterner só (17,1 g, 0,05 mól) és 25 g ammónium-acetátot 50 ml ecetsavval elkeverünk. A kapott szuszpenziót 3 órán át 90°C-on melegítjük, majd lehűtjük. Hozzáadunk 200 ml vizet és a barna csapadékot leszűrjük. Az utóbbihoz vizet és diklór-metánt adunk és a kétfázisú keveréket főlős mennyiségű 1 n nátrium-hidroxid-oldattal kezeljük.

A vizes fázist dekantáljuk, vízmentes nátrium-sulfát felett szárítjuk és átszűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. Pentánból való átkristályosítás után 12,4 g (IV) képletű vegyületet kapunk. Olvadáspont: 91–92°C (bomlás).

1.3 2-(4-metil-fenil)-4,5-dihidro-imidazo (1,2-a)kinolin-1-metanol

62 ml jégecetben 4,62 g 16,4 millimól fentebb kapott vegyületet és 12,5 ml 37%-os vizes formaldehid-oldatot oldunk és a keveréket 50°C-on 4,5 órán át melegítjük. A reakciókeveréket csökkentett nyomáson bepároljuk és a maradékhoz vizet és pH ≥ 7 elértéig ammóniát adunk. A kapott vegyületet diklór-metánnal extraháljuk. Szárítás és az oldószer lepárlása után 3,26 g sárgásbarna szilárd anyagot kapunk. Olvadáspont: 213,5–216°C.

1.4 N-[2-(4-metil-fenil)-4,5-dihidro-imidazo (1,2-a)kinolin-1-il]-metil/-butánamid

Az 1.3 példa szerint előállított vegyület 3,4 g-ját 34 ml butironitrilben szuszpendáljuk, 50°C-on tartjuk és cseppenként 2,9 ml tömény kénsavat adunk hozzá. A melegítést addig fokozzuk, amíg olaj különül el. A butironitril feleslegét eltávolítjuk, az olajat hidrolizáljuk, majd feles mennyiségű ammóniával meglúgosítjuk. A kapott vegyületet diklór-metánnal extraháljuk. Szilikagélkromatográfiával tisztítjuk, végül etil-acetáttal átkristályosítjuk és 3,1 g (I) általános képletű vegyületet kapunk, (ahol R₁ jelentése hidrogénatom, R₂ jelentése butilcsoport, X jelentése metilcsoport). Olvadáspont: 212–213°C.

1.5 N-metil-N-[2-(4-metil-fenil)-4,5-dihidro-imidazo (1,2-a)kinolin-1-il]-metil/-butánamid

2 g (5,6 millimól) 1.4 példa szerint kapott amidot 40 ml vízmentes tetrahidrofurán, 0,560 g (2 ekvivalens) nátrium-hidridet (50%-os olajos szuszpenzió) és 1,62 g (0,01 mól) metil-jodidot tartalmazó 4 ml vízmentes dimetil-formamid keverékében szuszpendálunk. A szuszpenziót a gázképződés megszűnéséig keverjük, majd 1 ml metanolt adunk hozzá. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékhoz vizet adunk és az (I) képletű vegyületet diklór-metánnal vonjuk ki és kromatográfiával tisztítjuk, 1,5 g cím szerinti vegyületet kapunk, (ahol R₁ jelentése metil-csoport, R₂ jelentése butilcsoport és X jelentése metil-csoport). Olvadáspont: 110–112°C.

2. példa

N-metil-N-[2-(4-metil-fenil)-imidazo(1,2-a)kinolin-1-il]-metil/-butánamid

2.1 1-[2-(4-metil-fenil)-2-oxo-etil]-kinolinium-bromid

110 g (0,516 mól) alfa-bróm-p-metil-acetofenont és 61 ml (0,516 mól) kinolint 500 ml diklór-metánban oldunk. Az oldatot visszafolyatás közben 1 óráig forraljuk, majd 300 ml éterrel hígítjuk és lehűtjük. Szűrés útján 109 g (III) képletű kvaternersót kapunk. Olvadáspont: 220–221 °C.

2.2 2-(4-metil-fenil)-imidazo(1,2-a)kinolin

75 g (0,219 mól) 2.1 példa szerint kapott sót 102,5 g ammónium-acetát, 112,5 g vas(III)-klorid és 750 ml propionsav keverékét 24 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Lehűtés után a csapadékot leszűrjük, kétszer 100 ml ecetsavval, majd vízzel addig mossuk, amíg a mosófolyadék színtelen lesz. A csapadékot vízben szuszpendáljuk és fölös mennyiségű ammóniaoldatot adunk hozzá. A terméket diklór-metánnal extraháljuk, dekantáljuk, a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A bepárlási maradékot kromatográfiával tisztítjuk. 30 g (IV) képletű vegyületet kapunk, amely 118–120 °C-on olvad meg.

2.3 2-(4-metil-fenil)-imidazo(1,2-a)kinolin-1-metanol

A 2.2 példa szerint előállított vegyület 7 g-ját 0,27 mól) 90 ml ecetsavban oldjuk. Hozzáadunk 19 ml 37%-os vizes formaldehidoldatot és 60 °C-on 3 órán át melegítjük. Az ecetsavat csökkentett nyomáson lepároljuk és a maradékhoz 100 ml vizet és pH > 7-ig fölös mennyiségű ammóniaoldatot adunk. A vegyületet leszűrjük és vízzel és diklór-metánnal mossuk. Vákuumban való bepárlás után 5,5 g (V) képletű alkoholt kapunk. Olvadáspont: 287–288 °C.

2.4 N-/2-(4-metil-fenil)-imidazo(1,2-a)kinolin-1-yl-metil-butánamid

A 2.3 példa szerint előállított alkohol 2 g-ját (6,9 millimól) 20 ml butyronitrilben szuszpendáljuk. Lassan, cseppenként, 10 °C-ot meg nem haladó hőmérsékleten 1,72 ml (3,4 g) tömény kénssavat adunk hozzá. A keveréket szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, majd 65 °C-ra melegítjük, végül lehűtjük. A butyronitril feleslegét eltávolítjuk, a szilárd maradékhoz 50 g jeget adunk, majd ammónium-hidroxid-oldat feleslegével meglúgosítjuk. A csapadékot leszűrjük, vízzel semlegesre mossuk, majd acetonnal és éterrel mossuk és megszáritjuk. Nitro-metánból átkristályosítva 2,1 g olyan (I) képletű vegyületet kapunk, amelyben R₁ jelentése hidogénatom, R₂ jelentése izobutilcsoport, X jelentése metilcsoport. Olvadáspont: 238–239 °C.

2.5 N-metil-N-/2-(4-metil-fenil)-imidazo(1,2-a)kinolin-1-yl-metil-butánamid

50 ml tetrahidrofuran és 0,56 g (0,011 mól) nátrium-hidridet (50%-os olajos diszperzió) tartalmazó 5 ml vízmentes dimetil-formamid elegyéhez a 2.4 példa szerint előállított vegyület 2 g-ját (5,6 millimól) és 10 ml tetrahidrofuran/dimetil-formamid (90:10) elegyben oldott 1,59 g (11 millimól) metil-jodidot adunk. A gázképződés megszűnése után a keverést 1 órán át folytatjuk. A reakcióelegyhez 1 ml metanolt adunk és az oldószer lepároljuk. A maradékhoz vizet és diklór-metánt adunk. A szerves fázist dekantáljuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, átszűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagélén kromatografálva tisztítjuk. Szárítás után 1,8 g olyan (I) képletű vegyületet kapunk, ahol R₁ jelentése metilcsoport, R₂ jelentése izobutilcsoport, X jelentése metilcsoport. Olvadáspont: 147–149 °C.

Táblázat

(I) általános képlet

Vegyület	A	B	Y	X	R ₁	R ₂	op. (°C)
1.	H	H	H	4-CH ₃	H	-CH ₃	229-231
2.	H	H	H	4-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	144-145
3.	H	H	H	4-CH ₃	H	nC ₃ H ₇	212-213
4.	H	H	H	4-CH ₃	-CH ₃	nC ₃ H ₇	110-112
5.	H	H	H	4-CH ₃	H	iC ₄ H ₉	204-206
6.	H	H	H	4-CH ₃	-CH ₃	iC ₄ H ₉	89-91
7.	H	H	H	4-Cl	H	nC ₃ H ₇	209-211
8.	H	H	H	4-Cl	-CH ₃	nC ₃ H ₇	76-77
9.	H	H	H	4-Cl	H	iC ₄ H ₉	206-207
10.	H	H	H	4-Cl	-CH ₃	iC ₄ H ₉	91-93
11.	H	H	H	4-SCH ₃	H	iC ₄ H ₉	207-209
12.	H	H	H	4-SCH ₃	-CH ₃	iC ₄ H ₉	92-93
13.	-	-	H	4-CH ₃	H	-CH ₃	275-277
14.	-	-	H	4-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	137-138
15.	-	-	H	4-CH ₃	H	nC ₃ H ₇	238-239
16.	-	-	H	4-CH ₃	-CH ₃	nC ₃ H ₇	147-149
17.	-	-	H	4-CH ₃	H	iC ₄ H ₉	246-247
18.	-	-	H	4-CH ₃	-CH ₃	iC ₄ H ₉	105-106
19.	-	-	H	4-Cl	H	-CH ₃	289-290
20.	-	-	H	4-Cl	-CH ₃	-CH ₃	179-181
21.	-	-	H	4-Cl	H	nC ₃ H ₇	270-271
22.	-	-	H	4-Cl	-CH ₃	nC ₃ H ₇	166-167
23.	-	-	H	4-Cl	H	iC ₄ H ₉	263-265
24.	-	-	H	4-Cl	-CH ₃	iC ₄ H ₉	138-140
25.	-	-	H	4-Cl	H	nC ₅ H ₁₁	218-219
26.	-	-	H	4-Cl	-CH ₃	nC ₅ H ₁₁	143-145
27.	-	-	H	4-SCH ₃	H	nC ₃ H ₇	252-253
28.	-	-	H	4-SCH ₃	-CH ₃	nC ₃ H ₇	149-150
29.	-	-	H	4-SCH ₃	H	iC ₄ H ₉	241-242
30.	-	-	H	4-SCH ₃	-CH ₃	iC ₄ H ₉	170-172
31.	-	-	H	4-NO ₂	H	iC ₄ H ₉	261-262
32.	-	-	H	4-NO ₂	-CH ₃	iC ₄ H ₉	227-228

A találmány szerinti vegyületekkel végzett farmakológiai próbák a vegyületek terápiás hatásosságát igazolják.

Cardiazol®-al indukált klónusos rángások antagónizálása egéren

A próbát Goodman és munkatársai (J. Pharm. Exp. Ther. 108, 168-176) szerint hajtjuk végre. Az egerek ip. a vizsgálandó vegyületeket, vagy csak oldószert kapnak 30 perccel 35 mg/kg Cardiazol® iv. injekciója után. Ezután az állatokat 1 órán át megfigyelés alatt tartjuk és minden állatsoportnál feljegyezzük a klónusos rángásokat mutató egerek százalékát (100% klónusos rángás és 10-20% tónusos rángás a kontroll állatoknál).

Minden dózisa kiszámítjuk a kontroll állatokhoz viszonyított védelem százalékát, aminek alapján meghatározható az ED₅₀-érték, vagyis az a dózis, mely az állatok 50%-át megvédi a Cardiazol® görcsképző hatásától. A találmány szerinti vegyületek ED₅₀-értéke 0,1-30 mg/kg ip. adás és 0,1-30 mg/kg orális adás esetén.

40

„Betemetési próba” egéren („Burying test”)

E próbát Pinel J.P.J., Treit D., Ladak F. és McLennan A.J. szerint hajtjuk végre (Animal learning and behavior 8, 447-451 (1980)).

45

Idegen testek jelenléte az állatok megszokott környezetében ellenérzést kiváltó szituáció, melyre az állatok úgy reagálnak, hogy a támadás tárgyát (üveg-golyó) a ketrec fűrészporába temetik be.

50

Szorongásoldó szerek hatására csökken az idegen test jelenléte által okozott rettegés: az állatok kevesebbet temetnek. Megállapítjuk tehát a betemetlenül maradt golyók számát.

55

CDI törzsű (Charles River) hím patkányoknak a 25 üveggolyót tartalmazó ketrecekbe való behelyezésük előtt 30 perccel (ip.) vagy 60 perccel (p.o.) adjuk be a vizsgálandó vegyületeket. 30 perc múlva megszámoljuk a betemetetlen golyókat. Kiszámítjuk a kezelt és a kontroll állatok közötti százalékot.

60

Igy meghatározzuk az ED₅₀-értéket (50%-os effektív dózis), azaz a vegyület-mennyiséget mg/kg-ban, amely a kezelt állatoknál felére csökkenti a betemetett golyók számát, összehasonlítva a kontrollokkal.

A találmány szerinti vegyületek ED_{50} -értéke 0,3–30 mg/kg ip. adás esetén.

Ital-konfliktus órába patkányon

E próbát Vogel J.R., Beer B. és Clody D.E. írta le (Psychopharmacologia 21, 1–7 (1971)).

Wistar (IFFA Credo) patkányokat használunk. Az ivóvizet a próba előtt 24 órával megvonjuk az állatoktól. A próba napján, a találmány szerinti vegyületekkel való ip. kezelés után 30 perccel minden patkányt rácsos, villamosítható fenékű, áttetsző műanyag ketrecbe (24x20x21 cm) teszünk. Az ivóvizet a ketrec egyik falából 2 cm-re benyúló, a ketrec aljától 3 cm-re elhelyezett pipetta segítségével adagoljuk.

16–90 másodperces keresés után az állat megtalálja a pipettát és inni kezd. 20 nyelvcsapás után (OMNITECH anxiométerrel regisztrálva) a patkánynak a nyelv szintjén 0,07 mA erősségű elektromos sokkot adunk le (anxiométer által), amely megszűnik, amikor a patkány elengedi a pipettát. Az első sokk leadását 3 perces időszak követi, mely alatt az állat minden 20 nyelvcsapás után egy sokkot kap, ez az állat ivásának megszűnéséig, vagy a 3 perces időszak végéig tart.

E kísérleti körülmények között a kontroll állatok átlagosan 3–6 sokkot kapnak. Feljegyezzük a kezelt állatoknak leadott sokkok számát és Dunett-próba segítségével összehasonlítjuk a kontroll állatokéval. Így meghatározzuk az EDM-értéket, azaz a legkisebb hatásos dózist, amely az állat által kapott sokkok számát szignifikánsan növelő első dózisnak felel meg. Összehasonlítva a kontrollokkal. Az EDM-érték 3–100 mg/kg közé esik ip. adás esetén.

Mesterségesen lélegeztetett kurarizált patkányok elktrokortikogrammjára kifejtett hatás

A vegyületek nyugtató vagy altató hatását a patkány elktrokortikogrammjára gyakorolt hatásuk megfigyelése útján határozzuk meg Depoortere H. (Rev. E.E.G. Neurophysiol. 10/3, 207–214 (1980)) és Depoortere H. és Decobert M. (J.Pharmacol. (Paris) 14/2, 195–265 (1983)) módszerével.

A vizsgálandó vegyületeket ip. úton 1–30 mg közötti, növekvő dózisokban alkalmazzuk.

A vegyületek alvási jeleket váltanak ki 3–100 mg/kg dózisban.

Koster-teszt

A fájdalomcsillapító hatást a Koster és munkatársai által leírt próbával határozzuk meg (egéren ecetsavval végzett „writhing test”, Fed. Proc. 18, 412 (1959)).

Éjszakán át éhezettett egereknek orálisan adjuk be a vizsgálandó vegyületet Tween 80-nal készült 1%-os oldat formájában, 0,2 ml per 20 g testsúly mennyiségben, 30 perc múlva ecetsavat adunk ip. úton az állatoknak karboxi-metil-cellulóz és Tween 80 elegyével készült 0,6%-os oldat formájában, 10 ml/testsúly-kg mennyiségben. 15 percen át feljegyezzük az összes vonaglások számát.

Meghatározzuk a kontroll csoportra vonatkoztatott védelem százalékát és grafikus úton kiszámítjuk az ED_{50} -értéket (az állatok 50%-át megvédő dózist).

A találmány szerinti vegyületek ED_{50} -értéke 5–50 mg/kg orális adagolás esetén.

Stressz-fekély gátlási próba

Senay és Levine eljárást alkalmazzuk (Proc. Soc. Exp. Biol. 124, 1221–1223 (1967), Peptic Ulcers) 180–200 g súlyú nőstény Wistar patkányokon, melyeket 20 órán át éhezettünk és rendszertelenül csoportosítottunk.

Az állatokat 20x5 cm méretű hengeres dobozokban immobilizáljuk, majd 2–4°C hőmérsékletű hideg szobába helyezzük őket. A vizsgálandó vegyületeket 10, 30 és 100 mg/kg dózisban közvetlenül az immobilizálás előtt orális úton alkalmazzuk, a kontroll patkányok csak placebót kapnak. 2 óra múlva az állatokat kloroform belelegeztetése útján megöljük.

A gyomrokat kiemeljük és megállapítjuk a fekély-képződés fokát.

A találmány szerinti vegyületek jelentősen csökkentik a stressz-fekélyek kialakulását.

E különböző próbák eredményei azt mutatják, hogy a találmány szerinti vegyületek szorongásoldó, álomhozó, altató és görcsoldó, valamint fájdalomcsillapító és fekély-gátló tulajdonságokkal rendelkeznek, a találmány szerinti vegyületek szorongásos állapotok, alvás-zavarok és más neurológiai és pszichiátriai betegségek, éberség-zavarok kezelésére, a genátriában különösen agy-érrendszeri károsodásoknak és agyi szklerózisnak tulajdonítható magatartásbeli zavarok, valamint koponyasérülések okozta emlékezetkihagyások és metabolikus encefalopátiák kezelésére, továbbá fájdalomcsillapításra és fekélyek kezelésére használhatók.

A találmány szerinti vegyületeket orális vagy parenterális adagolásra alkalmas bármely formában, például tabletták, draszték, kocsonyaszerű pirulák, iható vagy befecskendezhető oldatok és hasonlóak alakjában alkalmazhatjuk, megfelelő segédanyagokkal összekeverve. A napi adag 1–100 mg lehet.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás új (I) általános képletű 1-(acil-amino-metil)-imidazo (1,2-a) alkinolin-származékok előállítására, a képletben

A és B jelentése hidrogénatom, vagy együtt szén-szén kötést képeznek,

X₁ jelentése halogénatom vagy 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkil-tio-, metil-szulfonil- vagy nitrocsoport,

R₁ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport és

R₂ jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1–6 szénatomos alkilcsoport –,

azzal j e l l e m e z v e, hogy egy (II) képletű kinolint 4-es helyzetben X csoporttal helyettesített alfa-bróm-

acetofenonnal reagáltatunk melegítés közben, klórozott, szerves oldószerben, előnyösen diklór-metánban vagy 1,2-diklór-etánban, a kapott (III) általános képletű vegyületet melegítés közben ciklizáljuk – ammónium-acetát jelenlétében, szerves oldószerben, előnyösen ecetsavban vagy propionsavban, 90°C hőmérsékleten, így olyan (IV) általános képletű vegyületet kapunk, ahol A és B jelentése hidrogénatom, vagy – ammónium-acetát és vas(III)-klorid jelenlétében, szerves oldószerben, előnyösen ecetsavban vagy propionsavban, 120–140°C hőmérsékleten és így olyan (IV) általános képletű vegyületet kapunk, ahol A és B együtt szén-szén kötést képez, a kapott (IV) általános képle-

tű vegyületet ecetsavas közegben fölös mennyiségű formalinoldattal reagáltatjuk és a kapott (V) általános képletű alkoholt – ahol A és B jelentése a fenti – R_2CN általános képletű nitrillel – ahol R_2 jelentése a tárgyi kör szerinti – reagáltatjuk tömény kénsav jelenlétében, így olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R_1 jelentése hidrogénatom, az alfa-bróm-acetofenonban, a (III), a (IV), az (V) általános képletű vegyületekben X jelentése a tárgyi kör szerinti és kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet R_1J általános képletű alkil-jodiddal – ahol R_1 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport – reagáltatjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

X jelentése klóratom, metil- vagy metil-tio-csoport

R_1 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport és

R_2 jelentése az 1. igénypont szerinti –,

azzal j e l l e m e z v e, hogy egy (II) képletű kinolint X csoporttal 4-es helyzetben helyettesített alfa-bróm-acetofenonnal reagáltatunk melegítés közben, szerves, klórozott oldószerben, előnyösen diklór-metánban vagy 1,2-diklór-etánban, a kapott (III) általános képletű vegyületet melegítés közben ciklizáljuk – ammónium-acetát jelenlétében, szerves oldószerben, előnyösen ecetsavban vagy propionsavban, $90^\circ C$ hőmérsékle-

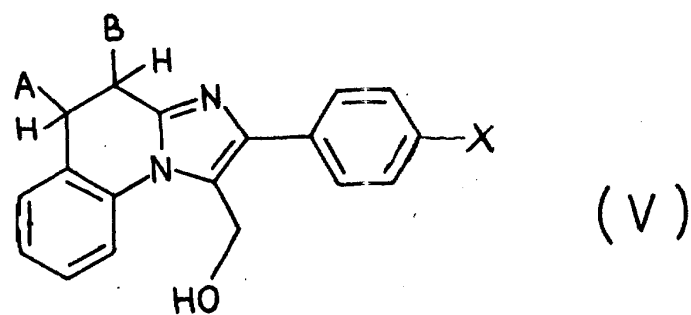
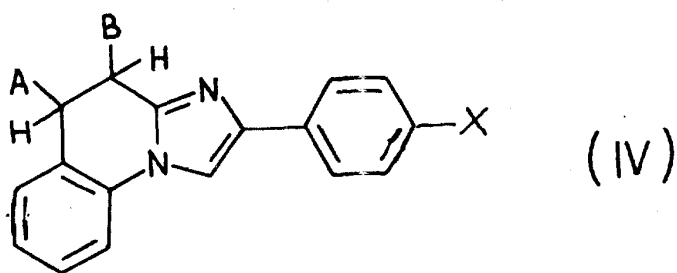
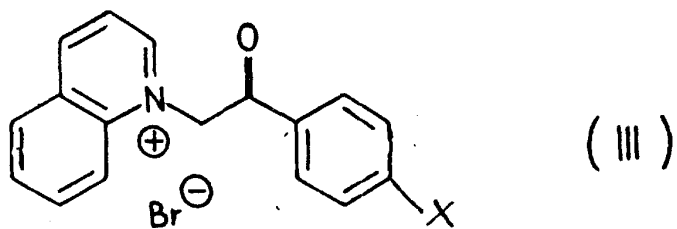
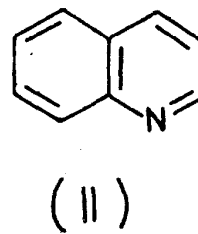
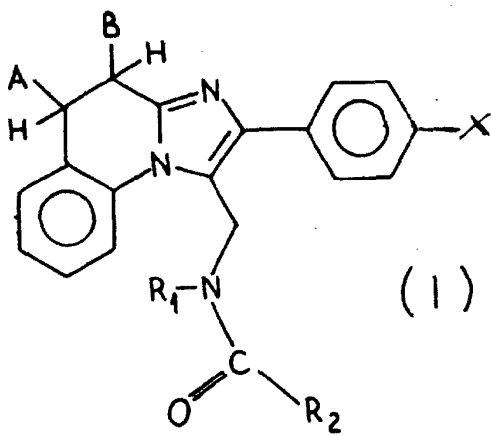
ten, így olyan (IV) általános képletű vegyületet kapunk, ahol A és B jelentése hidrogénatom, vagy – ammónium-acetát és vas(III)-klorid jelenlétében, szerves oldószerben, mint ecetsavban vagy propionsavban, $120-140^\circ C$ hőmérsékleten és így olyan (IV) általános képletű vegyületet kapunk, ahol A és B együtt szén-szén kötést képez, a kapott (IV) általános képletű vegyületet ecetsavas közegben fölös mennyiségű formalinoldattal reagáltatjuk és a kapott (V) általános képletű alkoholt – ahol A és B jelentése a fenti – R_2CN általános képletű nitrillel – ahol R_2 jelentése a tárgyi kör szerinti – reagáltatjuk tömény kénsav jelenlétében, így olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R_1 jelentése hidrogénatom, az alfa-bróm-acetofenonban, a (III), a (IV) és az (V) általános képletű vegyületekben X jelentése a tárgyi kör szerinti, és kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet R_1J általános képletű alkil-jodiddal – ahol R_1 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport – reagáltatjuk.

3. Eljárás altató, görcsoldó, fájdalomcsillapító és fekélygátló hatású gyógyszerkészítmények előállítására, azzal j e l l e m e z v e, hogy az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületeket – ahol A, B, X, R_1 és R_2 jelentése az 1. igénypont szerinti – a gyógyszertechnológiában szokásos segédanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

2 db rajz

Országos Találmányi Hivatal
F.k.: Himer Zoltán

KÓDEX



I. melléklet

