



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

227309

(11) (B2)

- (22) Přihlášeno 03 07 80
(21) (PV 4776-80)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 06 07 79
(MA-3172) Maďarská lidová republika
(40) Zveřejněno 26 08 83
(45) Vydáno 15 03 86

(51) Int. Cl.³
C 07 D 215/12
C 07 D 215/14

(72) Autor vynálezu

BÁR VILMOS, BÖSZÖRMÉNYI JÓZSEF dr., RICHTER PÉTER dr., MERCEZ JENŐ,
ROZSNYAI TAMÁS, BUDAPEŠT (MLR)

(73) Majitel patentu

MATERIAL VEGYIPARI SZÖVETKEZET, HUMAN OLTÓANYAGTERMELŐ ÉS KUTATÓ
INTÉZET, BUDAPEŠT (MLR)

(54) Způsob výroby ve vodě rozpustných derivátů 6,6'-metylen-bis(2,2,4-trimethyl-
-1,2-dihydrochinolinu)

1

Tento vynález se týká ve vodě rozpustných derivátů 6,6'-metylen-bis(2,2,4-trimethyl-
-1,2-dihydrochinonu) (MTDQ) a jejich dimerových a/nebo trimerových kondenzačních produktů,
stejně jako způsobu výroby sloučenin uvedených výše. Přesněji uvedeno, vynález se týká
solí alkalických kovů s deriváty mono- a disulfonových kyselin a deriváty mono- a disulfon-
amidu MTDQ a jejich dimerovými a/nebo trimerovými kondenzačními produkty a způsobu jejich
výroby.

V maďarském patentovém spisu č. 162 358, v patentovém spisu NSR č. 2243 777 a americkém
patentovém spisu č. 4 025 631 je uvedeno, že 6,6'-metylen-bis 2,2,4-trimethyl-1,2-dihydro-
chinolin) a jeho dimerové a trimerové deriváty (dále se poukazuje na MTDQ zahrnující jeho
dimerové a trimerové deriváty) zvyšují radiosensibilitu zhoubného nádoru a mohou se úspěšně
používat v terapii nádorů necitlivých na záření nebo citlivých na záření nedostatečně.

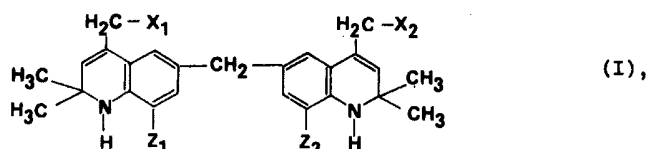
S MTDQ se mohou nádory citlivě na ozáření ošetřovat při snížené dávce radiace (alespoň
o 50 %) a dosahuje se stejného účinku. Terapeutický účinek a toxicita MTDQ je zveřejněna
v této literatuře: Pollák a kol.: Strahlentherapie 154, (1978) 499-502 č. 2; Pollák
a kol.: Acta Radiologica Oncology 18 (1979) Fasc. 2, 97-102; Erdélyi a kol.: Strahlenthe-
rapie 156 (1980) 198-200 č. 3; Hall a kol.: Radiation Oncology Biol. Phys., sv. 5, (1979)
1 781-1 786.

Za účelem zvýšení účinnosti radioterapie se hledají nové možnosti. Je zapotřebí nové
účinné složky, která se může použít současně jako prostředek selektivně chránící zdravou
tkáň proti záření a jako radiosenzibilní prostředek na hydroxémické buňky, ale toxicita
dvou účinných složek nemá být jejich součtem. (J. D. Chapman a R. C. Ursum: Cancer (1977)
July Supplement, 40, 486).

227309

Autoři tohoto vynálezu nyní objevili, že soli alkalických kovů s deriváty mono- a disulfonové kyseliny a deriváty mono- a disulfonamidu MTDQ mají mimořádně vysoký ochranný účinek proti záření a současně, podávají-li se nepřetržitě dlouhou dobu samotné nebo v kombinaci s radiosenzibilizory působícími selektivně na hypoxémické buňky, mají vynikající terapeutické a profylaktické vlastnosti. Díky těmto vlastnostem se shora uvedené sloučeniny mohou dobře používat k ošetřování a profylaxi zhoubných nádorů.

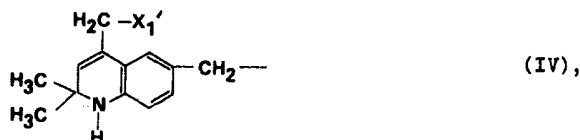
Vynález se týká způsobu výroby solí alkalických kovů sulfonových derivátů a sulfonamidových derivátů 6,6'-metylen-bis-(2,2,4-trimetyl-1,2-dihydrochinolinu) a jejich dimerových a trimerových kondenzačních produktů obecného vzorce I



kde

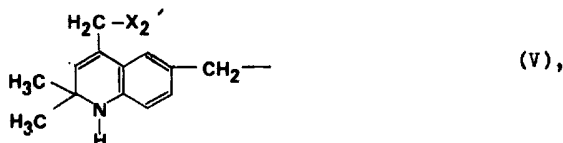
X_1 a X_2 znamenají vodík nebo skupinu $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$ nebo skupinu $-\text{SO}_2-\text{O}-\text{Me}$, ve které Me představuje atom alkalického kovu a

Z_1 a Z_2 znamenají nezávisle na sobě vodík nebo skupinu vzorce IV



nebo

vzorce V



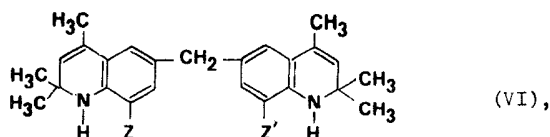
kde

X_1' a X_2' mají význam uvedený shora pro X_1 a X_2 , přičemž jsou stejné jako X_1 nebo X_2 nebo se od nich liší a navzájem jsou stejné nebo různé,

s další podmínkou, že alespoň jeden z X_1 , X_2 , X_1' a X_2' má vždy odlišný význam než je vodík.

Výraz "dimer" ve zde používaném smyslu značí molekuly obsahující tři isochinolinové produkty, které jsou spojeny přes metylenové můstky. Výraz "trimer" se používá v souvislosti s molekulami obsahujícími čtyři isochinolinové jednotky, které jsou spojeny metylenovými můstky.

Podle vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I mohou vyrobit tak, že se sulfonuje 6,6'-metylen-bis-(2,2,4-trimetyl-1,2-dihydrochinolin) popřípadě jeho deriváty obecného vzorce VI

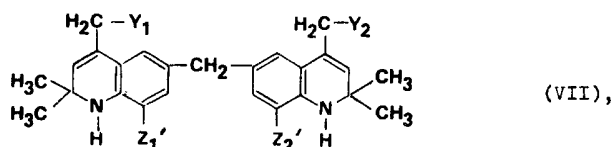


kde

Z a Z' znamenají nezávisle na sobě vodík nebo skupinu vzorce IVa



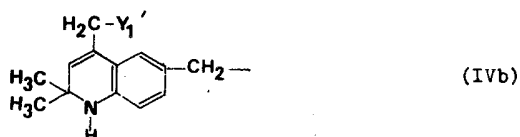
k zavedení 1 sulfoskupiny alespoň 1 molárním ekvivalentem,
 k zavedení 2 sulfoskupin alespoň 2 molárními ekvivalenty,
 k zavedení 3 sulfoskupin alespoň 3 molárními ekvivalenty a
 k zavedení 4 sulfoskupin alespoň 4 molárními ekvivalenty kyseliny sírové nebo olea a/nebo
 se chlórsulfonuje k zavedení 1 sulfochloridové skupiny alespoň 1 molárním ekvivalentem
 k zavedení 2 sulfochloridových skupin alespoň 2 molárními ekvivalenty, k zavedení 3 sulfo-
 chloridových skupin alespoň 3 molárními ekvivalenty a k zavedení 4 sulfochloridových
 skupin alespoň 4 molárními ekvivalenty kyseliny chlórsulfonové a získané sulfo- popřípadě
 sulfochloridové deriváty 6,6'-metylen-bis-(2,2,4-trimetyl-1,2-dihydrochinolinu) anebo
 jejich dimerové nebo trimerové kondenzační produkty obecného vzorce VII



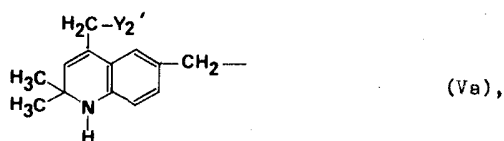
kde

Y₁ a Y₂ znamenají vodík nebo skupinu -SO₂-OH nebo skupinu -SO₂-Cl a

Z₁' a Z₂' znamenají nezávisle na sobě vodík nebo skupinu obecného vzorce IVb



nebo obecného vzorce Va



kde

Y₁' a Y₂' mají význam uvedený shora pro Y₁ a Y₂, přičemž jsou stejné jako Y₁ a Y₂ nebo se
 od nich liší a navzájem jsou stejné nebo různé,
 a další podmínkou, že alespoň jeden z Y₁, Y₂, Y₁', Y₂' má vždy odlišný význam než je vodík,

se převedou na odpovídající soli alkalických kovů sulfonových derivátů a sulfonamidové deriváty 6,6'-metylen-bis-(2,2,4-trimetyl-1,2-dihydrochinolinu) nebo jejich dimerové nebo trimerové kondenzační produkty obecného vzorce I, ve kterém substituenty X_1 a X_2 a Z_1 a Z_2 mají shora uvedený význam.

Výchozí látka 6,6'-metylen-bis-(2,2,4-trimetyl-1,2-dihydrochinolin) je známá sloučenina, jejíž výroba je popsána například v maďarském patentovém spisu č. 162 358, západoněmeckém patentovém spisu č. 2 243 777 a americkém patentovém spisu č. 4 025 631.

Soli se mohou vyrábět metodami o sobě známými. Tak například sodná sůl se může vyrábět reakcí sulfonové kyseliny s hydroxidem sodným, ale pro získání čistého produktu se může nejprve vyrobit ve vodě rozpustná vápenatá nebo barnatá sůl sulfonové kyseliny, která se potom nechá reagovat s uhličitánem sodným. Získaný produkt se může také čistit rekrystalizací z vody nebo směsi alkoholu a vody.

Mono- nebo disulfonamid se může s výhodou vyrábět reakcí mono- nebo disulfochloridu s amoniakem, ale mohou se také použít jiné známé způsoby aminace.

Vynález také zahrnuje farmaceutické směsi obsahující jako účinnou složku nové sloučeniny obecného vzorce I a/nebo jejich dimerové a/nebo trimerové deriváty.

Sloučeniny se mohou zpracovat na farmaceutické směsi, které jsou vhodné pro podání orální nebo parenterální cestou. Směsi obsahují alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I, jako účinnou složku a/nebo její dimerové a/nebo trimerové deriváty a farmaceuticky přijatelné inertní nosiče a/nebo ředidla a popřípadě jiné běžně používané excipienty.

Účinnost sloučenin podle vynálezu se hodnotila in vitro měřením inhibice účinku sloučenin na polymeraci kyseliny akrylové při teplotě 60 °C a porovnáním tohoto účinku s účinkem 3,5-di-terc.-butyl-4-hydroxytoluenu (BHT) a kyseliny L-askorbové. Studoval se účinek sloučenin na vznik radikálové vazby.

Doba potřebná k polymeraci je uvedena v následující tabulce.

T a b u l k a

	Hodiny
Porovnávací stanovení	16
BHT 0,02 %	120
Kyselina L-askorbová 0,02 %	18
MTDQ - disulfonová kyselina	400

Výsledky testů akutní toxicity na myších ukazují, že během desetidenního období pozorování nedošlo k uhynutí v případě podání alkalických solí disulfonové kyseliny a mono-sulfonové kyseliny nebo v případě derivátů mono- a disulfonamidu v jediné dávce 5 g/kg i. e. Hodnota LD_{50} je vyšší než 5 g/kg a i. p. podání v dávce 3 g/kg není příčinou uhynutí. Devadesátidenní test toxicity neukazuje, že by látka byla toxická při dávce 250 mg/kg tělesné hmotnosti.

Neočekávaný účinek nových sloučenin se poprvé pozoroval během celkového ozařování těla. Při testu se použilo CFLP myši o průměrné hmotnosti 20 až 22 g, kde každá skupina sestávala z 8 samců a 8 samic. Kontrolní skupina byla ožářena 7 Gy (celková dávka ožáření těla). Testované skupiny byly perorálně ošetřovány po dobu 10 dní novým antioxidantem podle vynálezu rozpustným ve vodě, v denní dávce 0,5 g/kg. Poté se provádělo ožáření těla celkovou

dávku 7 Gy. Nezjistily se žádné významné rozdíly mezi různými antioxidanty rozpustnými ve vodě. Výsledkem bylo, že po 30 dnech z kontrolní skupiny přeživala dvě zvířata a z ošetřované skupiny přeživalo průměrně 12 zvířat.

Významné výsledky se dostanou při X^2 zkoušce, kdy $p < 0,001$ a faktor modifikace dávky (DMF), co je počet uhynulých zvířat v kontrolní skupině vztažený k počtu uhynulých zvířat v ošetřené skupině, je roven 3,5 při LD_{50} . Dávka 1 000 mg/kg tělesné hmotnosti sodné soli MTDQ disulfonové kyseliny se podá i. p. s výhodou 2 hodiny před ozářením dávkou LD_{50} a dosáhne se 100 % ochranného účinku. Tento neočekávaný výsledek je o sobě důležitý, ježto známé sloučeniny chránící proti záření, jako je cystein, cysteamin (beta-merkaptoetylamín), AET (S-2-aminoethylisothiuroniumdihydrobromid) a S-2-(3-aminopropyl)aminoetylfosforotioxy-selina (WR 2721) jsou účinné pouze při subtoxických dávkách a trvání jejich účinku po podání je také mimořádně omezeno. Je známo, že sloučeniny chránící proti ozáření, chrání buňky zdravé tkáně lépe než buňky zhoubného nádoru.

Nové sloučeniny podle vynálezu mají další výhodu v tom, že plasmové koncentrace antioxidantu rozpustného ve vodě je vyšší (řádově vícenásobně) než u MTDQ. Při stanovení plasmové koncentrace se MTDQ nalezne v plasmě vedle nerozložené sloučeniny, pravděpodobně jako jeho první produkt látkové přeměny, který vzniká desulfonací.

Koncentrace stanoveného MTDQ je stejná jako kdyby nebyla podána sloučeniny podle vynálezu, ale MTDQ. MTDQ by se mohl stanovit dobře také v játrech. Účinek chránící proti záření u antioxidantu rozpustného ve vodě je pravděpodobně způsoben skutečností, že energie záření je převážně soustředěna na antioxidant a dále, že dodatkem k účinku stabilizujícím membrány, radikály a peroxidy vzniklé v průběhu ozáření se deaktivují antioxidantem v dobře okysličených buňkách.

Další výhoda nových sulfonových derivátů může být zřejmá z jejich účinku chránícího proti záření zdravé buňky a současně radiosensibilizačního účinku MTDQ odvozeného od sulfonovaných derivátů v hypoxémických buňkách, hlavně během dlouhodobého nepřetržitého podávání. Tak nové deriváty se mohou použít k ošetřování všech nádorů, které by bylo možné úspěšně ošetřovat s MTDQ. Koncentrace volených radikálů a peroxidů, která se může stanovit elektrospínovou resonancí (ESR), postupně vzrůstá dokud roste polčas zhoubného nádoru, stejně jako metastaze.

Okolí karcinogenů hraje důležitou roli při tvorbě chorobných nádorů. Tyto karcinogeny obsahují volné radikály nebo se stávají karcinogenní v živém organismu. Může se tak očekávat, že antioxidanty deaktivující volné radikály mají antikarcinogenní účinek. Protože radikálové reakce se mohou řídit antioxidanty, stejně tak dobře se mohou použít jako terapeutické a profylaktické prostředky. To bylo zjištěno na následujícím modelu.

Podává se hepatotoxická látka, která je současně látkou karcinogenní. Takovou vhodnou látkou je dimetylsulfoxid. Ve vodném roztoku se intraperitoneálně nebo subkutánně každé myši podá 0,3 ml dimetylsulfoxidu ve vodném roztoku, co způsobí, že 7 zvířat z 10 testovaných uhne během 10 dní. Současně se 100 mg disulfonové kyseliny a 60 mg disulfonamidu rozpustí nebo suspenduje ve směsi vody a shora uvedeného rozpouštědla a podá intraperitoneálně nebo subkutánní cestou.

Výsledkem je, že se nepozoruje uhynutí, tj. ochranný účinek je 100 %. Mechanismus účinku antioxidantu na člověka nebyl ještě zcela objasněn, ale je dostupných více údajů, které dokazují, že účinek antioxidantů potlačuje zhoubné nádory. V přítomnosti velkého množství vitamínu C beta-naftylamin nezpůsobuje rakovinu měchýře a v zemích, kde se antioxidanty používají jako přísadky do potravy, klesá počet pacientů trpících rakovinou žaludku nebo tlustého střeva, stejně jako počet úmrtí. Vysocí účinné syntetické antioxidanty, které až dosud byly známé se nemohou použít k farmaceutickým účelům v důsledku jejich toxicity a nepříznivých farmakokinetických vlastností. Ve vodě rozpustný a netoxický

vysoce účinný antioxidant je vhodný pro terapeutické a profylaktické účely, podává-li se perorálně nebo parenterálně v případě všech karcinogennů nebo prekursorů, jako je benzyrpyrin, dimetylbenzantrecen, precurzorní karcinogenové nitrosoaminy a podobně, kde dochází k reakcím volných radikálů.

Antioxidanty zabráňují degradaci cholesterolu a tak se mohou používat k ošetřování aterosklerózy a různých dědičných degeneračních chorob (jako Spier Meyer-Vogtovy nemoci nebo některých druhů hemolytické chudokrevnosti novorozenců) a zatvrdnutí jater, kde by se mohly zjistit volné radikálové reakce nebo k takovým reakcím by mohlo docházet v důsledku změn.

Bylo objeveno, že kromě farmaceutických účinků uvedených výše jsou sloučeniny chráněné tímto vynálezem také schopny snížit nebo vyloučit zranění způsobené zářením, pokud se podají během 30 minut až 6 hodin po ozáření. Kromě toho sloučeniny podané novorozencům krysám před jejich umístěním v inkubátoru vylučují toxický účinek kyslíku. Detaily vynálezu je možné nalézt v následujících příkladech, které slouží toliko pro ilustraci a nejsou omezením vynálezu.

P ř í k l a d 1

358 g 6,6'-metylen-bis(2,2,4-trimetyl-1,2-dihydrochinolinu) se rozpustí v 1 000 g 96 % kyseliny sírové a směs se udržuje při teplotě 80 až 95 °C za míchání dokud se nedostane čirý roztok. Reakční směs se potom vylije na nasycený vodný roztok chloridu sodného. Směs se ochladí a sodná sůl 6,6'-metylen-bis(2,2-dimetyl-4-metansulfo-1,2-dihydrochinolinu) se vysráží přidáním malého množství chloridu sodného.

Aby se obdržel čistý produkt, smísí se surový produkt získaný svrchu s vodou suspenzí ekvimolárního množství hydroxidu vápenatého, ve vodě rozpustná vápenatá sůl disulfonovaného produktu se odfiltruje a k vodnému roztoku přidá vodný roztok ekvimolárního množství uhličitanu sodného. Vysrážený uhličitán vápenatý se odfiltruje a sodná sůl 6,6'-metylen-bis(2,2-dimetyl-4-metansulfo-1,2-dihydrochinolinu) se izoluje po odpaření vodného roztoku. Je-li zapotřebí, produkt se může rekrystalizovat ze směsi vody a metanolu v objemovém poměru 1:1. Výtěžek činí 505 g.

Analýza:

vypočteno: molekulová hmotnost: 562, S: 11,38 %.
nalezeno : molekulová hmotnost: 559, S: 10,82 %.

P ř í k l a d 2

Do 1,5litrové baňky vybavené míchadlem, trubicí pro zavádění plynu, vnitřním teploměrem a kapačkou se vnese 358 g 6,6'-metylen-bis(2,2,4-trimetyl-1,2-dihydrochinolinu) v 1 500 g metylenchloridu. Za vnějšího chlazení a míchání se přidá 350 g kyseliny chlorosulfonové, přičemž reakční teplota se udržuje 5 až 20 °C. Směs se potom míchá při teplotě místnosti pokud se vyvíjí plynná kyselina chlorovodíková, poté se reakční směs vylije na 300 g drceného ledu a vysrážený 6,6'-metylen-(2,2-dimetyl-4-metansulfochlorid-1,2-dihydrochinolin-2',2',4'-trimetyl-1',2'-dihydrochinolin) se odfiltruje při odsávání.

365 g surového monosulfochloridu získaného jako je uvedeno výše, se vaří s 15% vodným roztokem hydroxidu sodného, až se pH upraví na 7,2. Vysrážená sodná sůl kyseliny monosulfonové se izoluje po ochlazení a čištění přes vápenatou sůl rozpustnou ve vodě, jak je popsáno v příkladě 1. Získá se tak 345 g sodné soli 6,6'-metylen-(2,2-dimetyl-4-metansulfo-1,2-dihydrochinolin-2',2',4'-trimetyl-1',2'-dihydrochinolinu).

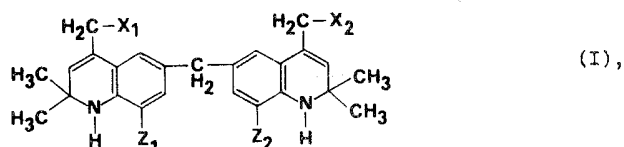
Příklad 3

365 g 6,6'-metylen-(2,2-dimetyl-4-metansulfochlorid-1,2-dihydrochinolin-2',2',4'-trimetyl-1',2'-dihydrochinolinu) získaného podle příkladu 2 se rozpustí v 500 ml vody, přidá 300 ml 20% vodného roztoku hydroxidu amonného za míchání a směs se zahřeje na 70 °C. Ochlazením se vysráží 6,6'-metylen-(2,2-dimetyl-4-metansulfonamid-1,2-dihydrochinolin-2',2',4'-trimetyl-1',2'-dihydrochinolin). Produkt se zfiltruje za odsávání a rekrystaluje ze směsi vody a etanolu v objemovém poměru 1:1. Výtěžek je 315 g.

Molekulová hmotnost stanovená ebullioskopicky: 437 (vypočteno: 441).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

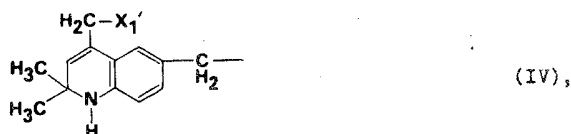
1. Způsob výroby solí alkalických kovů sulfonových derivátů a sulfonamidových derivátů 6,6'-metylen-bis-(2,2,4-trimetyl-1,2-dihydrochinolin) a jejich dimerových a trimerových kondenzačních produktů obecného vzorce I



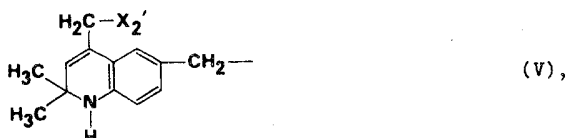
kde

X_1 a X_2 znamenají vodík nebo skupinu $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$ nebo skupinu $-\text{SO}_2-\text{O}-\text{Me}$, ve které Me představuje atom alkalického kovu, a

Z_1 a Z_2 znamenají nezávisle na sobě vodík nebo skupinu vzorce



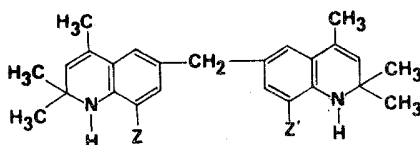
nebo



kde

X_1 a X_2 mají význam uvedený shora pro X_1 a X_2 , přičemž jsou stejné jako X_1 nebo X_2 nebo se od nich liší a navzájem jsou stejné nebo různé,

s další podmínkou, že alespoň jeden z X_1 , X_2 , X_1' a X_2' má vždy odlišný význam než je vodík, vyznačující se tím, že se sulfonuje 6,6'-metylen-bis-(2,2,4-trimetyl-1,2-dihydrochinolin) popřípadě jeho deriváty obecného vzorce VI

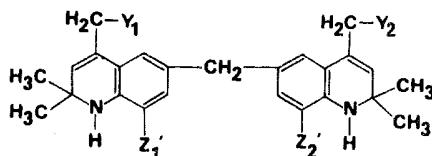


kde

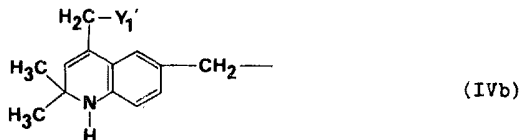
Z a Z' znamenají nezávisle na sobě vodík nebo skupinu vzorce IVa



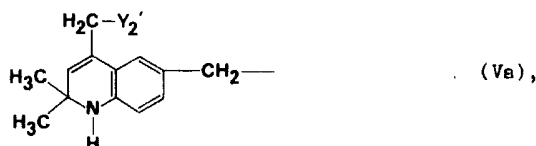
k zavedení 1 sulfo skupiny alespoň 1 molárním ekvivalentem,
 k zavedení 2 sulfo skupin alespoň 2 molárními ekvivalenty,
 k zavedení 3 sulfo skupin alespoň 3 molárními ekvivalenty a
 k zavedení 4 sulfo skupin alespoň 4 molárními ekvivalenty
 kyseliny sírové nebo olea a/nebo se chlorosulfonuje k zavedení 1 sulfochloridové skupiny
 alespoň 1 molárním ekvivalentem, k zavedení 2 sulfochloridových skupin alespoň 2 molárními
 ekvivalenty, k zavedení 3 sulfochloridových skupin alespoň 3 molárními ekvivalenty
 a k zavedení 4 sulfochloridových skupin alespoň 4 molárními ekvivalenty kyseliny chlor-
 sulfonové a získané sulfo- popřípadě sulfochloridové deriváty 6,6'-metylen-bis-(2,2,4-
 -trimetyl-1,2-dihydrochinolinu) anebo jejich dimerové nebo trimerové kondenzační produkty
 obecného vzorce VII



kde

Y₁ a Y₂ znamenají vodík nebo skupinu -SO₂-OH, nebo skupinu -SO₂-Cl aZ₁ a Z₂ znamenají nezávisle na sobě vodík nebo skupinu obecného vzorce IVb

nebo obecného vzorce Va



kde

Y₁ a Y₂ mají význam uvedený shora pro Y₁ a Y₂, přičemž jsou stejné jako Y₁ a Y₂ nebo
 se od nich liší a navzájem jsou stejné nebo různé,

a další podmínkou, že alespoň jeden z Y₁, Y₂, Y₁', Y₂' má vždy odlišný význam než je vodík,
 se převedou na odpovídající soli alkalických kovů sulfonových derivátů a sulfonamidové
 deriváty 6,6'-metylen-bis-(2,2,4-trimetyl-1,2-dihydrochinolinu) nebo jejich dimerové nebo
 trimerové kondenzační produkty obecného vzorce I, ve kterém substituenty X₁ a X₂ a Z₁ a Z₂
 mají shora uvedený význam.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se k převedení sulfo- nebo sulfochlo-
 ridových derivátů 6,6'-metylen-bis-(2,2,4-trimetyl-1,2-dihydrochinolinu) nebo jejich dime-
 rové nebo trimerové kondenzačních produktů obecného vzorce VII na odpovídající sodné

soli sulfonových derivátů 6,6'-metylen-bis-(2,2,4-trimetyl-1,2-dihydrochinolinu) nebo jejich dimerových nebo trimerových kondenzačních produktů obecného vzorce I používá hydroxid sodný.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se k převedení sulfo- nebo sulfochloridových derivátů 6,6'-metylen-bis-(2,2,4-trimetyl-1,2-dihydrochinolinu) nebo jejich dimerových nebo trimerových kondenzačních produktů obecného vzorce VII na odpovídající sulfonamidové deriváty 6,6'-metylen-bis-(2,2,4-trimetyl-1,2-dihydrochinolinu) nebo jejich dimerových nebo trimerových kondenzačních produktů obecného vzorce I používá amoniak.