



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

257793

(11)

(B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 215/46

(22) Přihlášeno 04 06 86

(21) (PV 4112-86.H)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 04 06 85
(2193/85) Maďarská lidová republika

(40) Zveřejněno 17 09 87

(45) Vydáno 15 12 88

(72)
Autor vynálezu

BERÉNYI EDIT dr., VARGA LÁSZLÓ dr., PALLOS LÁSZLÓ dr.,
PETŐCZ LUJZA dr., LADÁNYI LÁSZLÓ dr., TÓMPE PÉTER dr.,
HARTAI ÉVA, KOVÁCS ÁGNES, BUDAPEŠT (MLR)

(73)
Majitel patentu

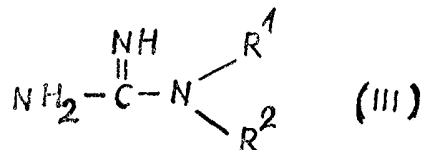
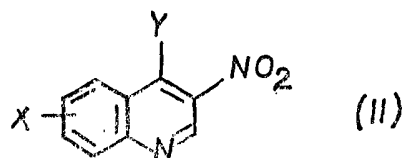
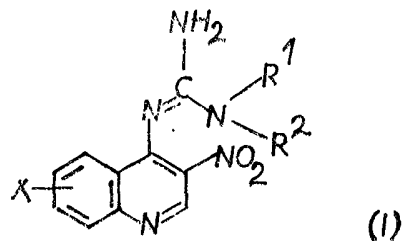
EGIS GYÓGYSZERGYÁR, BUDAPEŠT (MLR)

(54) Způsob výroby derivátů chinolinu

1

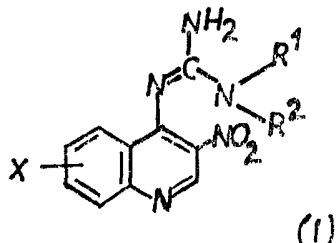
Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, kde X je vodík nebo halogen, R¹ je vodík a R² hydroxy-C₁–7-alkyl, C₁–7-alkoxy-C₁–7-alkyl, furfuryl nebo tetrahydrofurfuryl, nebo R¹ spolu s R² a dusíkem tvoří morfolino-, piperidino- nebo piperazinoskupinu, popřípadě substituovanou hydroxylem, C₁–7-alkylem nebo hydroxy-C₁–7-alkylem a jejich adičních solí s kyselinami, reakcí chinolinu obecného vzorce II, kde Y je halogen, s guanidinem obecného vzorce III a v případném převedení produktu na sůl. Vyráběné sloučeniny vykazují radiosensibilizační účinek a lze je používat při radiační terapii.

2



Vynález popisuje nové deriváty chinolinu, způsob jejich výroby a farmaceutické prostředky obsahující tyto látky.

V souhlase s tím popisuje vynález nové deriváty chinolinu obecného vzorce I



ve kterém

X představuje atom vodíku nebo atom halogenu,

R¹ znamená atom vodíku a

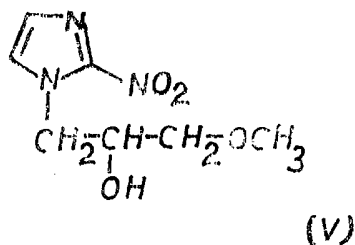
R² představuje hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu obsahující v alkoxylové i alkylové části vždy 1 až 7 atomů uhlíku, dále furfurylovou skupinu nebo tetrahydrofurfurylovou skupinu, nebo

R¹ a R² společně se sousedícím dusíkovým atomem, na který jsou navázány, tvoří morfolino-, piperidino- nebo piperazinoskupinu, popřípadě substituovanou hydroxylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, a jejich farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami.

Nové sloučeniny podle vynálezu vykazují radiosensitivní účinek, tzn. činí hypoxiální buňky vysoce citlivými na ozáření.

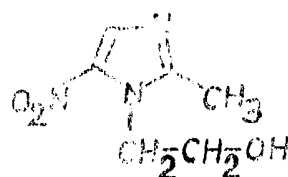
V dosavadním stavu techniky jsou popsány některé sloučeniny vykazující takovou účinnost. V této souvislosti je možno poukázat na následující sloučeniny a publikace:

3-methoxy-1-[2-nitro-1-imidazol-1-yl]-2-propanol obecného vzorce V

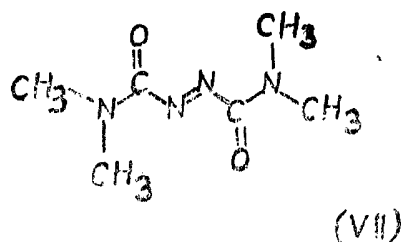


[misonidazol; T. W. WONG, G. F. WITHMORE a S. GULYÁS, Radiat. Res. **75**, 541—555 (1978); J. E. PEDERSON a spol., Dr. J. Cancer **39**, 429—433 (1979)],

1-(2-hydroxyethyl)-2-methyl-5-nitroimidazol vzorce VI



[metronidazol; G. E. ADAMS, Int. J. Radiat. Biol. Radiat. Stud. Phys. Chem. Med. (1979), **35**, 151—160] a tetramethyldiazen-dikarboxamid vzorce VII



[diamid; J. W. HARRIS, J. A. POWER a C. I. KOCH, Radiat. Res. **64**, 270—280 (1975)].

Jak vyplývá z výsledků srovnávacích testů uvedených v tomto textu, jsou nové sloučeniny obecného vzorce I výrazně lepší než výše zmíněné známé deriváty.

Alkylové a alkoxylové skupiny ve významu shora uvedených symbolů obsahují s výhodou 1 až 4 atomy uhlíku a mohou mít přímý nebo rozvětvený řetězec. Výrazem „halogen“ se označuje fluor, chlor, brom a jod.

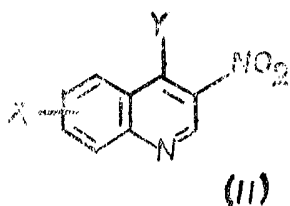
S výhodou tvoří R¹ a R² společně se sousedícím atomem dusíku, na který jsou navázány, morfolinoskupinu, piperazinoskupinu, piperidinoskupinu, 4-(2-hydroxyethyl)piperazinoskupinu nebo 4-hydroxypiperidinoskupinu.

Symbol X představuje s výhodou atom vodíku.

Zvláště výhodnými reprezentativními sloučeninami podle vynálezu jsou N-(3-nitro-4-chinolyl)morfolinokarboxamidin obecného vzorce I a jeho farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami.

Farmaceuticky upotřebitelnými adičními solemi sloučenin obecného vzorce I s kyselinami, mohou být soli s farmaceuticky upotřebitelnými anorganickými kyselinami (například s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou apod.), nebo s organickými kyselinami (například s kyselinou glyoxylovou, kyselinou maleinovou, kyselinou fumarovou, kyselinou citrónovou, kyselinou mléčnou apod.).

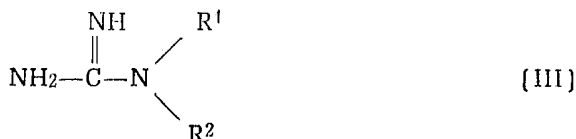
Předmětem vynálezu je způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, ve kterém X, R¹ a R² mají shora uvedený význam, vyznačující se tím, že se chinolinový derivát obecného vzorce II



ve kterém

X má shora uvedený význam a

Y představuje odštěpitelnou skupinu, nebo jeho adiční sůl s kyselinou nechá reagovat s derivátem guanidinu obecného vzorce III



ve kterém

R¹ a R² mají shora uvedený význam, nebo s jeho adiční solí s kyselinou, načež se popřípadě získaná sloučenina obecného vzorce I převede na farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou nebo se ze získané soli uvolní volná sloučenina obecného vzorce I.

Výchozí látky obecného vzorce II a III je možno používat rovněž ve formě adičních solí s kyselinami (například ve formě hydrochloridů nebo hemisulfátů). Pokud se tyto výchozí látky používají ve formě adičních solí s kyselinami, je možno sloučeninu obecného vzorce III nebo/a uvolnit z její soli v reakční směsi působením báze (například alkoxidu alkalického kovu, jako methoxidu či ethoxidu sodného nebo draselného).

Reakci mezi sloučeninami obecných vzorců II a III je možno s výhodou provádět v inertním rozpouštědle. Jako reakční prostředí lze použít výhodně alkohol (například ethanol nebo methanol), chlorovaný uhlovodík (například chlorbenzen), polární aprotická rozpouštědla (například dimethylformamid, dimethylsulfoxid nebo dimethylacetamid) nebo směs těchto rozpouštědel.

Reakci je možno uskutečnit při teplotě mezi 0 a 150 °C, s výhodou mezi 70 a 100 °C.

Reakce sloučenin obecných vzorců II a III se popřípadě provádí v přítomnosti činidla vázajícího kyselinu. K tomuto účelu se hodí s výhodou organický amin (například triethylamin nebo pyridin) nebo nadbytek výchozího materiálu obecného vzorce III.

S výhodou se používají ty výchozí látky

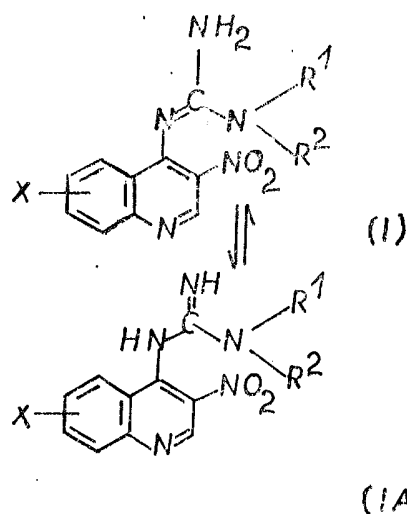
obecného vzorce II, v němž Y představuje atom halogenu, výhodně chloru, ve výchozích látkách obecného vzorce II však může Y znamenat libovolnou vhodnou odštěpitelnou skupinu, která se při reakci se sloučeninou obecného vzorce III odštěpí.

Reakce proběhne během několika málo hodin. Sloučeninu obecného vzorce I je možno z reakční směsi izolovat obvyklými metodami. Je možno postupovat například tak, že se reakční směs ochladí, sloučenina obecného vzorce I se oddělí filtrací nebo odstředěním, promyje se a vysuší.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno o sobě známými metodami převádět reakcí s odpovídajícími kyselinami ve vhodné rozpouštědle na adiční soli s kyselinami.

Výchozí látky obecných vzorců II a III jsou známy nebo je lze připravit metodami o sobě známými pro přípravu analogických sloučenin [A. R. Surrey, R. A. Cutler, J. Am. Chem. Soc. **73**, 2415 (1951); R. D. Fearing, S. W. Fox, J. Am. Chem. Soc. **76**, 4382–4385 (1955); Org. Synth. Coll. Vol. III, 440, John Wiley and Sons, Inc. (1955)].

Sloučeniny obecného vzorce I se vyskytují v tautomerních formách znázorněných následujícími vzorci I a IA



Vynález se týká všech tautomerních forem sloučenin obecného vzorce I, způsobu jejich výroby a farmaceutických prostředků obsahujících zmíněné sloučeniny.

Sloučeniny obecného vzorce I vykazují radiosensitizační účinnost (sensibilizují buňky vůči záření) a jsou schopny způsobovat u hypoxických buněk vysokou citlivost na ozáření.

Účinná léčba maligních nádorů v humánní medicíně je založena na chirurgickém odstraňování nádorů, na aplikaci chemoterapeutik a na inaktivaci buněk ionizačním zářením. Aplikace těchto postupů, ať už se

parátně nebo v kombinaci, vedla k významnému zlepšení stavu v terapii nádorových chorob, v některých případech však léčba nádorů v určitých místech selhává. Důvody tohoto selhání je možno vysvětlit několika faktory, mj. tím, že nádory s hypoxickými buňkami jsou na záření rezistentnější než okolní normální tkáň. K překonání tohoto problému v radioterapii by bylo nutno mít k dispozici radiobiologicky účinnější nové typy záření. Je obecně známo, že v blízké budoucnosti se neočekává další zvyšování užitečného výkonu konvenčních zdrojů záření. Použití záření o vysoké energii (s vysokou hodnotou LET — linear energy transfer) (neutrony, protony, mesony, ionty a podobně.) je omezeno technickými obtížemi a finančními důvody. K dosažení lepších terapeutických výsledků by tedy, jako jedna z možných cest, mohla přispět změna odpovědi maligních buněk na ozáření, probíhající výhodným směrem (sensitizace), a ochrana normální tkáně proti poškození ozářením (radioprotektivní účinek). Ve smyslu tohoto koncepčního přístupu byly v celém světě zahájeny intenzivní výzkumné práce, které vedly k nalezení nitroimidazolových derivátů náležejících do velké skupiny radiosensitizačních látek s vysokou afinitou pro elektrony. Jako nejlepší reprezentanty těchto nitroimidazolů lze uvést metronidazol [1-(2-hydroxyethyl)-2-methyl-5-nitroimidazol] a misonidazol [3-methoxy-1-(2-nitroimidazol-1-yl)-2-propanol].

Jak je známo [T. W. Wong, G. F. Whitmore a S. Gulyas, *Radiat. Res.* **75**, 541—555 (1978)], je možno k charakterizaci tohoto modifikačního efektu použít parametry odvozené z křivky závislosti mezi dávkou a přežitím při radiaci (dále křivka přežití), například sklon exponenciální části křivky přežití a vypočtená střední letální dávka (D_0), jakož i celkové extrapolační číslo (N).

Multiplikativní radiosensitizace znamená schopnost dané sloučeniny zvyšovat sklon křivky přežití a tedy snižovat střední letální dávku (D_0).

Účinek aditivní radiosensitizace se projevuje zmenšením oblasti ramene křivky přežití, přičemž v nejlepších případech se křivky přežití sigmoidního typu, charakteristické pro buňky savců, mění na exponenciální. U neošetřených kultur je tedy možno pozorovat smrtící účinky ionizační radiace na buňky po aplikaci dané prahové dávky záření, zatímco předcházející ošetření buněk látkami majícími shora zmíněnou schopnost má za následek usmrcení buněk již po aplikaci menších dávek záření.

K vyjádření stupně modifikace účinků radiace je možno rovněž použít tzv. quasi-prahovou dávku (D_q). Tato dávka představuje šíři oblasti ramene křivky přežití ($D_q = D_0 \ln N$). Z radiobiologického hlediska má tato hodnota ten význam, že představuje minimální dávku nutnou k vyvolání výrazného smrtícího účinku na buňky.

Známé nitroimidazoly mohou senzibilizovat hypoxické buňky vůči radiaci, ale téměř výlučně mechanismem multiplikativní radiosensitizace.

Další nevýhodou nitroimidazolových derivátů, která velice omezuje jejich aplikaci v humánní medicíně, je jejich silná periferní neurotoxicita pozorována během klinického testu po podání účinné látky v potřebné dávce.

Nové sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu překvapivě vůbec nevykazují shora uvedené nevýhody. Kromě relativně nízkotoxicity tyto látky působí jak multiplikativní, tak aditivní radiosensitizaci a lze je tedy úspěšně používat při kombinované léčbě nádorů v humánní medicíně.

Účinek sloučenin podle vynálezu dokládají následující experimenty.

1. Toxicita a modifikační vlastnosti sloučenin obecného vzorce I byly pozorovány s misonidazolem, což je jeden z nejvýhodnějších nitroimidazolových derivátů. Studie byly prováděny podle literárních údajů ve stejných pokusných systémech (ovariální buňky čínského křečka kultivované in vitro) a za analogických podmínek (oxygenní a hypoxické podmínky, α -NEM s 10% plovým sérem telete). N-(3-nitro-4-chinolin)-morfolinkarboxamidin, což je jedna z nejslibnějších sloučenin obecného vzorce I, vykazuje nižší toxicitu než misonidazol. Tato sloučenina i při pokusech na zvířatech (myši CFLP) vykazuje výhodnou toxicitu, jak vyplývá z údaje uvedeného v následující tabulce I.

Tabulka I

testovaná látka	LD ₅₀ (per os)
N-(3-nitro-4-chinolin)-morfolinokarboxamidin	> 2000 mg/kg

2. Jak již bylo uvedeno výše, vykazují známé nitroimidazoly pouze multiplikativní radiosensitizaci [zvyšuje se sklon křivky přežití a v důsledku toho se snižuje střední letální dávka (D_0)]. Naproti tomu nové sloučeniny obecného vzorce I vykazují jak v multiplikativní tak aditivní radiosensitizaci a v souladu s tím se tedy sigmoidní typ křivky přežití pro buňky savců mění na typ exponenciální (celkové extrapolační číslo N nabývá hodnoty 1).

Shora zmíněné účinky, které jsou z radiobiologického hlediska velmi důležité, je možno po ošetření misonidazolem pozorovat jen v malém měřítku [T. W. Wong, G. F. Whitmore a S. Gulyas, *Radiat. Res.* **75**, 541—555 (1978)]. Za hypoxických podmínek nepoklesne po několikahodinové inkubaci v tomto případě celkové extrapolační číslo (N) pod 5. V případě jiné známé sloučeniny — diamidu — je možno při nízké teplotě (0 °C) pozorovat buď multiplikativní, nebo aditivní

radiosensitizaci, a to v závislosti na aplikované koncentraci účinné látky, oba tyto účinky však nenastávají současně [J. W. Harris, J. A. Power a C. J. Koch, *Radiat. Res.* **64**, 270—280 (1975)]. Při vyšší teplotě (37 °C) se však diamid ukázal být mimořádně toxickým, takže pro testy na zvířatech nebo člověku nemůže přicházet v úvahu.

3. Srovnání účinnosti nových sloučenin obecného vzorce I a známých chemických sensibilizátorů pokud jde o multiplikativní radiosensitizaci rovněž dokládá výraznou přednost sloučenin podle vynálezu, kterou je možno kvantitativně charakterizovat pomocí střední letální dávky.

Pokusy tohoto druhu byly prováděny na hypoxických ovariálních buňkách čínských křečků a dosažené výsledky jsou shrnuty do následující tabulky II.

Tabulka II

testovaná látka	D_0
N-(3-nitro-4-chinolin)- morfolinokarboxamidin	1,7 Gy
misonidazol	2,5 Gy
diamid	3,3 Gy
neošetřeno (kontrola)	3,75—3,8 Gy

Jak vyplývá z údajů tabulky II vykazují sloučeniny obecného vzorce I silnější multiplikativní sensitizaci než známé srovnávací látky.

4. Stanovení quasi-prahové lávky (D_0). Tyto hodnoty označují minimální dávky potřebné k dosažení koncového bodu (usmrcení buněk) z biologického hlediska. Dosažené výsledky jsou uvedeny v následující tabulce III.

Tabulka III

testovaná látka	D_0
N-(3-nitro-4-chinolin)- morfolinokarboxamidin	0 Gy
misonidazol	5 Gy

Z údajů uvedených v tabulce III vyplývá, že v případě misonidazolu dochází k usmrcení buněk až při absorpci dávky nad 5 Gy, zatímco aplikace sloučenin obecného vzorce I má za následek usmrcení buněk již po absorpci velmi malé dávky záření.

Symbolem Gy (gray) se označuje absorbovaná dávka záření v soustavě SI. Hodnota 1 Gy odpovídá takové dávce, při níž je energie 1 joule absorbována 1 kg materiálu vystaveného ionizačnímu záření s konstantní intenzitou.

Pokusy na hlodavcích (myši) bylo rovněž potvrzeno, že nové sloučeniny obecného vzorce I mají výhodnou radiosensibilizační schopnost také in vivo. Při orální nebo intravenózní aplikaci nových sloučenin podle vynálezu svědčí pozorovaná dlouhodobá sen-

sensibilizace nepřímo o pomalém metabolismu molekul těchto látek, které pak mohou v nezměněné formě projevovat svoji účinnost. Tato skutečnost je velmi důležitá, protože některé preparáty (zejména nitrofurán) vykazují příznivé sensitizační vlastnosti v systémech bakteriálních a savčích buněk, ale in vivo jsou téměř neúčinné, protože jsou v organismu živočicha rychle degradovány a z organismu vyloučeny.

Nadějné výsledky byly dosaženy při pokusech s implantovaným nádorem u myši [plicní nádor Lewis lung carcinoma solid tumor, Sugiura a Stock, *Cancer Res.* **15**, 38 (1955)]. Po ošetření zvířat novými sloučeninami obecného vzorce I v poměrně nízké koncentraci (0, 2 mM) následovaném místním ozářením dávkou 10 Gy byl zjištěn sensibilizační poměr 1,5 až 2,1.

Dávkování sloučenin obecného vzorce I závisí na několika faktorech (například na aktivitě účinné látky, na stavu a věku pacienta apod.) a vždy jej určuje ošetřující lékař. Pouze pro informaci lze uvést, že průměrná denní dávka při orálním podání se pohybuje zhruba od 0,25 g/m² povrchu těla do 5,0 g/m², což odpovídá dávce zhruba od 6 do 120 mg/kg. Shora uvedené hodnoty jsou pochopitelně pouze aproximativní a skutečná aplikovaná dávka může být i vyšší nebo nižší než výše zmíněné hraniční hodnoty.

Vynález rovněž popisuje farmaceutické prostředky obsahující alespoň jednou sloučeninu obecného vzorce I ve směsi s vhodnými farmaceutickými nosnými a pomocnými látkami.

Tyto prostředky mohou být ve formě vhodné k orálnímu nebo parenterálnímu podání, přičemž mohou být pevné (například tablety, dražé, pilulky, povlékané pilulky, kapsle) nebo kapalné (například roztoky, suspenze či emulze). Farmaceutické prostředky mohou obsahovat konvenční inertní nosiče (například mastek, uhličitán vápenatý, uhličitán hořečnatý, škrob apod.), jakož i obvyklé pomocné látky a přísady (například emulgátory, dispergátory, desintegrační činidla, pufry, soli k modifikaci osmotického tlaku apod.).

Výše zmíněné farmaceutické prostředky je možno vyrábět o sobě známými metodami používanými ve farmaceutickém průmyslu.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

N-(3-nitro-4-chinolyl)morfolinokarboxamidin

3,56 g (0,02 molu) morfolinokarbimidin-hemisulfátu se 1 hodinu zahrívá k varu s roztokem 0,02 molu ethoxidu sodného ve

25 ml ethanolu, načež se vyloučený síran sodný odfiltruje. K takto získanému roztoku morfolinokarbamidinu v ethanolu se přidá 2,09 g (0,01 molu) 4-chlor-3-nitrochinolinu a vzniklá oranžová suspenze se 5 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Vysrážený produkt se odfiltruje a postupně se promyje vodou, chloroformem a ethanolem. Po vysušení se získá 2,62 g (výtěžek 86 %) žádané sloučeniny tající po krystalizaci z ethanolu při 228 až 230 °C.

Analýza:

vypočteno:

55,81 % C, 5,04 % H, 23,23 % N;

nalezeno:

55,73 % C, 5,08 % H, 23,19 % N.

Sůl N-(3-nitro-4-chinolyl)morfolinokarboxamidinu s ekvivalentním množstvím glyoxylové kyseliny taje při 144 až 146 °C, teplota tání hydrochloridu činí 252 až 245 °C.

Příklad 2

N-(3-nitro-4-chinolyl)-N'-tetrahydrofurfurylguanidin

Roztok 3,86 g (0,02 molu) tetrahydrofurfurylguanidin-hemisulfátu, 0,02 molu ethoxidu sodného a 25 ml ethanolu se 1 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem. K výsledné suspenzi obsahující tetrahydrofurfurylguanidin a síran sodný se přidá 4,16 g (0,02 molu) 4-chlor-3-nitrochinolinu, reakční směs se ještě další hodinu vaří pod zpětným chladičem, načež se ochladí, vyloučené krystaly se odfiltrují, postupně se promyjí nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou, ethanolem a chloroformem, a vysuší se. Získá se 4,44 g (výtěžek 70,5 %) žádané sloučeniny o teplotě tání 210 až 212 stupňů C.

Analýza:

vypočteno:

57,13 % C, 5,43 % H, 22,21 % N;

nalezeno:

57,28 % C, 5,59 % H, 22,30 % N.

Příklady 3 -- 11

Analogickým postupem jako v předcházejících příkladech se za použití odpovídajících výchozích látek připraví následující sloučeniny:

Příklad 3:

N-(3-nitro-4-chinolyl)-4-(2-hydroxyethyl)piperazinyl-1-karboxamidin.

Teplota tání 232 až 234 °C, výtěžek 91 %.

Analýza:

vypočteno:

55,80 % C, 5,85 % H, 24,41 % N;

nalezeno:

56,68 % C, 5,99 % H, 24,31 % N.

Příklad 4:

N-(3-nitro-4-chinolyl)-N'-furfurylguanidin.

Teplota tání 210 až 212 °C, výtěžek 85 %.

Analýza:

vypočteno:

57,87 % C, 4,21 % H, 22,50 % N;

nalezeno:

57,97 % C, 4,47 % H, 22,31 % N.

Příklad 5:

N-(2-hydroxyethyl)-N'-(3-nitro-4-chinolyl)-guanidin.

Teplota tání 228 až 230 °C, výtěžek 80 %.

Analýza:

vypočteno:

52,36 % C, 4,76 % H, 25,44 % N;

nalezeno:

52,51 % C, 4,98 % H, 25,12 % N.

Příklad 6:

N-(2-methoxyethyl)-N'-(3-nitro-4-chinolyl)-guanidin.

Teplota tání 166 až 168 °C, výtěžek 85 %.

Analýza:

vypočteno:

53,97 % C, 5,23 % H, 24,21 % N.

nalezeno:

53,79 % C, 5,45 % H, 24,30 % N.

Příklad 7:

N-(3-nitro-4-chinolyl)-4-methylpiperazin-1-ylkarboxamidin.

Teplota tání 249 až 250 °C, výtěžek 85 %.

Analýza:

vypočteno:

57,31 % C, 5,77 % H, 26,74 % N;

nalezeno:

57,28 % C, 5,91 % H, 26,50 % N.

Příklad 8:

N-(3-nitro-4-chinolyl)piperidinokarboxamidin.

Teplota tání 248 až 251 °C, výtěžek 70 %.

Analýza:

vypočteno:

60,19 % C, 5,73 % H, 23,40 % N;

nalezeno:

60,32 % C, 5,96 % H, 23,26 % N.

Příklad 9:

N-(3-nitro-4-chinolyl)-3-hydroxypiperidino-karboxamidin.

Teplota tání 240 až 242 °C, výtěžek 87 %.

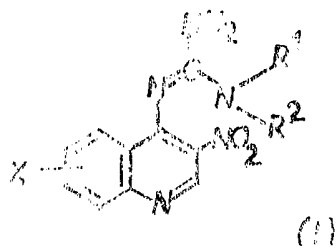
Analýza:

vypočteno:

57,13 % C, 5,43 % H, 22,21 % N;

nalezeno:

57,30 % C, 5,68 % H, 22,15 % N.



ve kterém

X představuje atom vodíku nebo atom halogenu,

R¹ znamená atom vodíku aR² představuje hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu obsahující v alkoxylové i alkylové části vždy 1 až 7 atomů uhlíku, dále furfurylovou skupinu nebo tetrahydrofurfurylovou skupinu, neboR¹ a R² společně se sousedícím dusíkovým atomem, na který jsou navázány, tvoří morfolino-, piperidino- nebo piperazinoskupinu, popřípadě substituovanou hydroxylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy

Příklad 10:

N-(3-nitro-4-chinolyl)-4-hydroxypiperidino-karboxamidin.

Teplota tání 232 až 234 °C, výtěžek 88 %.

Analýza:

vypočteno:

57,13 % C, 5,43 % H, 22,21 % N;

nalezeno:

57,13 % C, 5,51 % H, 22,31 % N.

Příklad 11:

N-(7-chlor-3-nitro-4-chinolyl)morfolino-karboxamidin.

Teplota tání 286 až 288 °C.

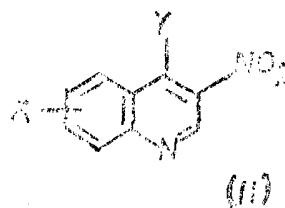
Analýza:

vypočteno:

50,08 % C, 4,20 % H, 20,86 % N, 10,56 procenta Cl;

nalezeno:

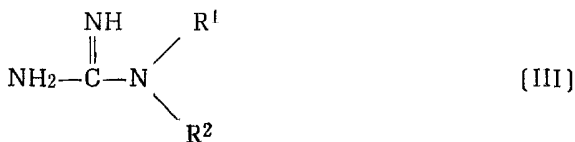
49,92 % C, 4,27 % H, 21,06 % N, 10,22 procenta Cl.



ve kterém

X má shora uvedený význam a

Y představuje atom halogenu, nebo jeho adiční sůl s kyselinou, nechá reagovat s derivátem guanidinu obecného vzorce III



PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů chinolinu obecného vzorce I

uhlíku nebo hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, a jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se chinolinový derivát obecného vzorce II

ve kterém

R^1 a R^2 mají shora uvedený význam, nebo s jeho adiční solí s kyselinou, načež se popřípadě takto získaná sloučenina obecného vzorce I převede na farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou nebo se ze získané soli uvolní sloučenina obecného vzorce I.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí v inertním organickém rozpouštědle.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako reakční prostředí použije alkohol, chlorovaný uhlovodík nebo polární aprotické rozpouštědlo.

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se jako reakční prostředí použije methanol, ethanol, chlorbenzen, dimethylformamid, dimethylsulfoxid nebo dimethylacetamid, nebo směs dvou nebo několika těchto rozpouštědel.

5. Způsob podle bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě od 0 do 150 °C.

6. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se reakce provádí v přítomnosti činidla vázajícího kyselinu.

7. Způsob podle bodu 6, vyznačující se tím, že se jako činidlo vázající kyselinu použije organický amín, s výhodou triethylamín nebo pyridín.

8. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí materiál použije adiční sůl sloučeniny obecného vzorce III, definované v bodu 1, z níž se pak v reakční směsi uvolní sloučenina obecného vzorce III působením báze.

9. Způsob podle bodu 8, vyznačující se tím, že se použije hemisulfát shora definované sloučeniny obecného vzorce III, z něhož se v reakční směsi uvolní sloučenina obecného vzorce III, působením alkoxidu alkalického kovu.

10. Způsob podle libovolného z bodů 1 až 9, vyznačující se tím, že se jako výchozí materiál použije sloučenina shora uvedeného obecného vzorce II, ve kterém Y znamená atom chloru, a zbývající obecné symboly mají shora uvedený význam.

11. Způsob podle libovolného z bodů 1 až 10, vyznačující se tím, že se jako výchozí materiál použije sloučenina shora uvedeného obecného vzorce III, ve kterém R^1 a R^2 společně se sousedícím dusíkovým atomem tvoří morfolinovou, pepirazinovou, piperidinovou, 4-(2-hydroxyethyl)piperazinovou nebo 4-hydroxypiperidinovou skupinu.

12. Způsob podle bodu 11, k výrobě N-(3-nitro-4-chinolyl)morfolinokarboxamidinu, vyznačující se tím, že 4-halogen-3-nitrochinolin, s výhodou 4-chlor-3-nitrochinolin, nechá reagovat s morfolinokarboxamidinem.