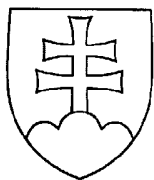


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: 3651-92
(22) Dátum podania prihlášky: 15. 4. 1992
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: 6. 11. 2001
Vestník ÚPV SR č.: 11/2001
(31) Číslo prioritnej prihlášky: HEI 3-111000, HEI 4-116730
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 16. 4. 1991, 10. 4. 1992
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: JP, JP
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 7. 11. 2000
Vestník ÚPV SR č.: 11/2000
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: 24. 9. 2001
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/JP92/00476
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO92/18482

(11) Číslo dokumentu:

282 146

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:

C07D 215/12
C07D 215/18
C07D 215/26
C07D 215/36
C07D 215/40
C07D 215/48
A61K 31/47

(73) Majiteľ: Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd, Chiyoda-ku, Tokyo, JP;

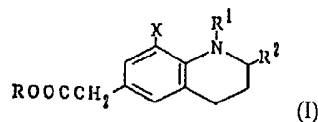
(72) Pôvodca: Kohno Yasushi, Oyama-shi, Tochigi, JP;
Awano Katsuya, Oyama-shi, Togio, JP;
Ishizaki Takayoshi, Kitakatsuhika-gen, Saitama, JP;
Kojima Eisuke, Koga-shi, Ibaraki, JP;
Kudoh Shinji, Shimotsuga-gun, Tochigi, JP;
Sakoe Yasuhiko, Oyama-shi, Tochigi, JP;
Saito Koji, Oyama-shi, Tochigi, JP;

(74) Zástupca: Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;

(54) Názov: Cyklické deriváty aminofenylactovej kyseliny, spôsoby a medziprodukty na ich výrobu a farmaceutické prostriedky na ich báze

(57) Anotácia:

Sú opísané deriváty kyseliny aminofenylactovej všeobecného vzorca (I), ich optické izoméry a soli. Ďalej sú opísané spôsoby a medziprodukty na ich výrobu a farmaceutické prostriedky na ich báze. Tieto zlúčeniny vykazujú modulačný účinok na imunologickú reakciu, a preto sa môžu používať na liečbu autoimunitných chorôb.



Oblasť techniky

Vynález sa týka nových cyklických derivátov kyseliny aminofenylactovej, ktoré vykazujú modulačný účinok na imunitnú reakciu, ich optických izomérov a solí, spôsobov a medziproduktov na ich výrobu a farmaceutických prostriedkov, t. j. terapeutických činidiel alebo liečiv na ich báze, ktoré sú vhodné na liečbu imunitných chorôb.

Doterajší stav techniky

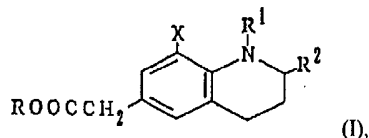
Na liečbu chronických chorôb, ako je reumatoidná artritída a autoimunitné choroby, čo sú choroby, pri ktorých sa uplatňuje imunitná reakcia, sa používajú protizápalové činidlá, imunomodulátory atď. Protizápalové činidlá sú vhodné len na symptomatickú liečbu, a nemôžu sa preto použiť ako základné liečivá. Z toho dôvodu sa v posledných niekoľkých rokoch zamerala pozornosť najmä na imunomodulátory, z ktorých sú známe najmä zlatá soľ D-penicilamínu, levamisol, lobenzarit atď.

Aj autori tohto vynálezu vyvinuli veľké úsilie na nájdanie účinnejších a bezpečnejších antireumatoidných činidiel a nedávno zistili, že cyklické deriváty kyseliny antranilovej vykazujú imunomodulačný účinok a podnecujú schopnosť tlmiť T-buniek, pričom majú terapeutickú účinnosť proti reumatoidnej artritíde (pozri japonská patentová prihláška č. Hei 1-279867, ktorá nebola podrobená prieskumu). Pri cyklických derivátoch kyseliny aminofenylactovej však takáto účinnosť nebola až doteraz známa.

Cyklické deriváty kyseliny aminofenylactovej, ktoré obsahujú iný substituent, ako zlúčeniny podľa tohto vynálezu, sa opisujú v japonskej patentovej prihláške č. Sho 58116466, ktorá nebola podrobená prieskumu, a US patente č. 3 778 511 (1973). Pri týchto zlúčeninách sa opisuje protizápalový, antipyretický a analgetický účinok, ale vôbec nikde sa neuvádza účinok imunomodulačný. Tieto známe zlúčeniny, o ktorých sa uvádza, že môžu spôsobovať gastrointestinálne poškodenie, patria do kategórie nesteroidných protizápalových liečiv, ktoré vykazujú inhibičný účinok na cyklooxygenázu. Ich užitočnosť nie je uspokojivá ani z hľadiska účinnosti, ani z hľadiska toxicity. Ďalej sú známe cyklické deriváty kyseliny aminofenylactovej, ktoré vykazujú inhibičný účinok na monoaminoxidázu (Chemical Abstracts, zv. 64, 1763c (1966), Chemical Abstracts, zv. 70, 10292ff (1969)), ale aj tieto zlúčeniny sa líšia svojou štruktúrou a pôsobením od zlúčenín podľa vynálezu.

Podstata vynálezu

Na základe rozsiahleho štúdia podobných zlúčenín autori vynálezu zistili, že nové cyklické deriváty kyseliny aminofenylactovej všeobecného vzorca (I)



kde

každý zo symbolov

R a R¹ nezávisle predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu obsahujúcu 1 až 3 atómy uhlíka,

R² predstavuje fenylskupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným až tromi substituentmi, ktorými môžu byť ató-

my halogénu, metoxyskupiny alebo ich kombinácie; alebo trifluórmetylskupinu a

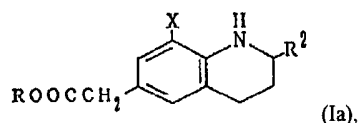
X predstavuje atóm vodíka; alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; alkoxykupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; kyanoskupinu; tiokyanátoskupinu, trimetylsilyletinylskupinu; fenylskupinu, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, metoxyskupinou, metylskupinou alebo ich kombináciami; karbamoylskupinu; karboxyskupinu; alkoxykarbonylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovom zvyšku; acetylskupinu; benzoylskupinu; nitroskupinu; aminoskupinu; alkanoylaminoskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; benzoylaminoskupinu; fenylsulfonylaminoskupinu; alkyltioskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; alkylsulfinylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; alkylsulfonylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; alebo atóm halogénu,

ich optické izoméry a soli majú výrazný modulačný účinok na imunitnú reakciu a taktiež vynikajúci inhibičný účinok proti akútnym zápalom (pričom tieto typy účinkov nemožno nájsť pri konvenčných imunomodulačných liečivách) a napriek tomu nevykazujú inhibičný účinok na cyklooxygenázu.

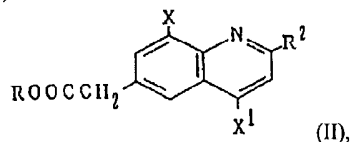
Ďalej sa zistilo, že zlúčeniny, podľa vynálezu, vykazujú rýchlo pôsobiaci a perzistentný terapeutický účinok proti adjuvantnej artritíde, čo je typický patologický model reumatoidnej artritídy. Ďalej sa potvrdila bezpečnosť týchto zlúčenín, čím bol vynález zavŕšený.

Predmetom vynálezu sú aj spôsoby výroby uvedených zlúčenín všeobecného vzorca (I), ktoré sa opisujú v ďalšom texte.

Podľa jedného spôsobu sa vyrábajú zlúčeniny podľa vynálezu všeobecného vzorca (Ia)



kde R, R² a X majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci (II) tak, že sa redukujú chinolínové deriváty všeobecného vzorca (II)



kde každý zo symbolov

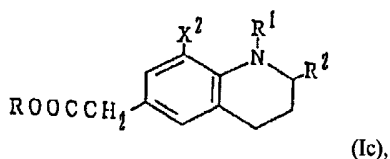
R predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu obsahujúcu 1 až 3 atómy uhlíka,

R² predstavuje fenylskupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným až tromi substituentmi, ktorými môžu byť atómy halogénu, metoxyskupiny alebo ich kombinácie; alebo trifluórmetylskupinu a

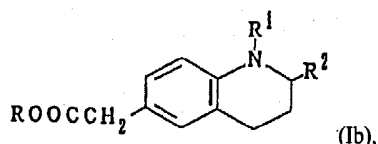
X predstavuje atóm vodíka; alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; alkoxykupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; kyanoskupinu; tiokyanátoskupinu, trimetylsilyletinylskupinu; fenylskupinu, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, metoxyskupinou, metylskupinou alebo ich kombináciami; karbamoylskupinu; karboxyskupinu; alkoxykarbonylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovom zvyšku; acetylskupinu; benzoylskupinu; nitroskupinu; aminoskupinu; alkanoylaminoskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; benzoylaminoskupinu; fenylsulfonylaminoskupinu; alkyltioskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; alkylsulfinylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; alkylsulfonylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; alebo atóm halogénu a

X¹ predstavuje atóm vodíka, atóm chlóru alebo atóm brómu. Táto redukcia sa môže uskutočňovať pri teplote v rozsahu od teploty okolia do 80 °C a za tlaku v rozsahu od atmosférického tlaku do tlaku 5 MPa v prúde plynného vodíka a za prítomnosti redukčného katalyzátora, ako je napríklad paládium na uhlíku, pričom zlúčeniny všeobecného vzorca (II) sa rozpúšťajú vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad metanol, etanol, izopropylalkohol a pod. Zlúčeniny všeobecného vzorca (Ia) možno vyrobiť aj redukciou zlúčenín všeobecného vzorca (II) s natriumkyanobórhydridom vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad metanol, etanol, kyselina octová a pod.

Podľa ďalšieho spôsobu možno vyrobiť zlúčeniny, podľa vynálezu, všeobecného vzorca (Ic)

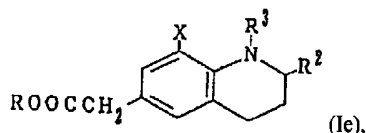


kde X² predstavuje atóm halogénu a R, R¹ a R² majú uvedený význam, tak, že sa zlúčeniny všeobecného vzorca (Ib)

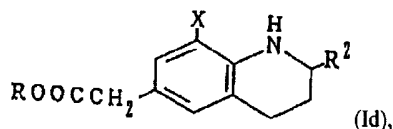


kde R, R¹ a R² majú uvedený význam, nechajú reagovať s halogenačným činidlom, ako je napríklad fluór, chlór, bróm, halogénkyselina, N-halogénsukcínimid, chlórový komplex typu halogén-pyridín a pod., v inertnom rozpúšťadle.

Podľa ďalšieho spôsobu možno vyrobiť zlúčeniny podľa vynálezu všeobecného vzorca (Ie)

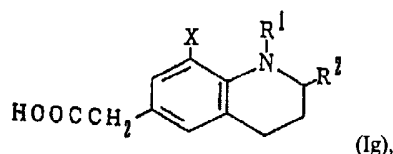


kde R³ predstavuje alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka a R, R² a X majú uvedený význam, tak, že sa zlúčeniny všeobecného vzorca (Id)

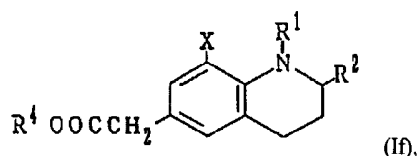


kde R, R² a X majú uvedený význam, nechajú reagovať s alkylačným činidlom, ako je napríklad alkylhalogenid, alkylsulfát, alkylester aromatickej sulfónovej kyseliny a pod., za prítomnosti činidla viažuceho kyseliny, ako sú napríklad trialkylamíny, pyridínové bázy, uhlíčitany alkalických kovov a pod., použitím vhodného rozpúšťadla, ako je napríklad acetón, acetonitril, metanol, etanol, dimetylformamid a pod., alebo so zmesovým reakčným činidlom, ktoré sa skladá z aldehydu a kyseliny mravčej alebo katalytického redukčného činidla.

Podľa ďalšieho spôsobu možno vyrobiť zlúčeniny, podľa vynálezu, všeobecného vzorca (Ig)



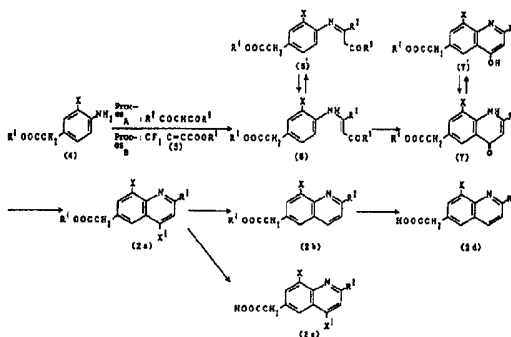
kde R¹, R² a X majú uvedený význam, tak, že sa esterové deriváty všeobecného vzorca (If)



kde R⁴ predstavuje alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka a R¹, R² a X majú uvedený význam, hydrolyzujú kyselinou alebo alkáliou. Táto hydrolyza sa uskutočňuje obvyklými metódami.

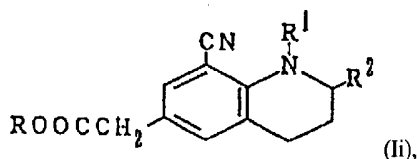
Dôležité medziprodukty podľa vynálezu všeobecného vzorca (II) možno pripravovať známymi postupmi (pozri postup A, uvedený ďalej).

Naproti tomu zlúčeniny všeobecného vzorca (II), kde R² predstavuje trifluórmetylskupinu, sa prednostne pripravujú novovyvinutým spôsobom (pozri postup B uvedený ďalej). Tento postup, ktorým možno s vysokým výťažkom získať alkylestery kyseliny 3-(substituovaný fenylamino)-3-trifluórmetylakrylovej (6 = 6'), sa uskutočňuje tak, že sa derivát kyseliny aminofenylactovej všeobecného vzorca (IV) nechá reagovať s ekvimolovým množstvom alebo miernym nadbytkom alkylesteru kyseliny 3-trifluórmetylpropiolovej všeobecného vzorca (V), pri teplote v rozmedzí od 0 °C do teploty varu použitého rozpúšťadla, prednostne pri teplote miestnosti, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad metanol, etanol, izopropylalkohol, acetonitril, diokán a pod. Pri tomto spôsobe, ktorý je taktiež predmetom tohto vynálezu, sa používajú miernejšie reakčné teploty a kratšie reakčné časy ako pri známom spôsobe (postup A). Pri tomto spôsobe, podľa vynálezu, zvyčajne dochádza aj v menšom rozsahu k vedľajším reakciám a dosahujú sa vyššie výťažky. Tento spôsob sa výborne hodí najmä na výrobu zlúčenín, v ktorých X¹ predstavuje nižšiu alkoxykupinu alebo nižšiu alkylskupinu.

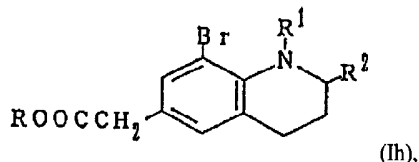


kde R³ predstavuje nižšiu alkoxykupinu, benzyloxykupinu alebo prípadne substituovanú fenylaminoskupinu a R², R¹, X a X¹ majú uvedený význam.

Okrem toho, niektoré zo zlúčenín všeobecného vzorca (I) možno vyrobiť aj spôsobmi, ktoré sú ilustrované ďalej: Zlúčeniny podľa vynálezu všeobecného vzorca (Ii)

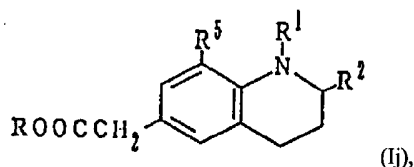


kde R, R¹ a R² majú uvedený význam, možno vyrobiť tak, že sa zlúčeniny všeobecného vzorca (Ih)



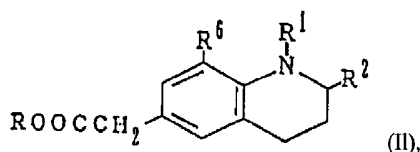
kde R, R¹ a R² majú uvedený význam, nechajú reagovať s vhodným činidlom zavádzajúcim kyanoskupinu, ako je napríklad kyanid medi, kyanid draselný a kyanid sodný a pod., vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad N-metylpyrrolidón, dimetylformamid, pyridín a pod., za zohrievania a miešania.

Zlúčeniny podľa vynálezu všeobecného vzorca (Ij)

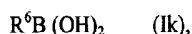


kde R, R¹ a R² majú uvedený význam a R⁵ predstavuje karbamoylskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovom zvyšku alebo karboxyskupinu, možno vyrobiť kyslou hydrolyzou zlúčenín všeobecného vzorca (Ii), napríklad tak, že sa zlúčeniny všeobecného vzorca (Ii) miešajú a zohrievajú v polyfosforečnej kyseline, koncentrovanej kyseline sírovej alebo koncentrovanej kyseline chlorovodíkovej alebo alkalickou hydrolyzou zlúčenín všeobecného vzorca (Ii) vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad etanol, metanol, dimetylsulfoxid a pod., napríklad tak, že sa zlúčeniny všeobecného vzorca (Ii) nechajú reagovať s hydroxidom sodným, hydroxidom draselným a pod.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (II)

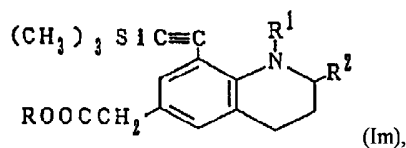


kde R, R¹ a R² majú uvedený význam a R⁶ predstavuje fenylskupinu, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, metoxyskupinou, metylskupinou alebo ich kombináciami, sa môžu vyrobiť zohrievaním a miešaním zlúčenín všeobecného vzorca Ih s derivátmi kyseliny boritej všeobecného vzorca (Ik)



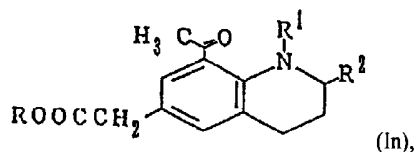
kde R⁶ má uvedený význam, v inertnom rozpúšťadle a za prítomnosti kovového katalyzátora, prednostne tetrakis(trifenylofosfin)paládium (0) a zásaditej látky pod atmosférou argónu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (Im)



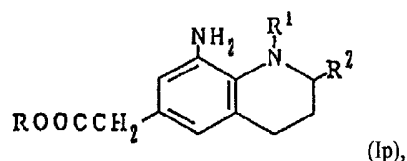
kde R, R¹ a R² majú uvedený význam, možno vyrobiť zohrievaním a miešaním zlúčenín všeobecného vzorca (Ih) s trimetylsilylacetylenom, trietylaminom a jodidom medi vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad dimetylformamid; tetrahydrofurán a pod., za prítomnosti bistrifenylofosfinpaládiumdiacetátu, bistrifenylofosfinpaládiumdichloridu a pod.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (In)

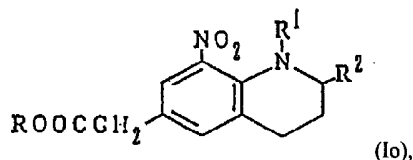


kde R, R¹ a R² majú uvedený význam, možno vyrobiť zohrievaním a miešaním zlúčenín všeobecného vzorca (Im) s koncentrovanou kyselinou sírovou, síranom ortuti a pod., vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad acetón s obsahom vody na účely hydratácie.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (Ip)

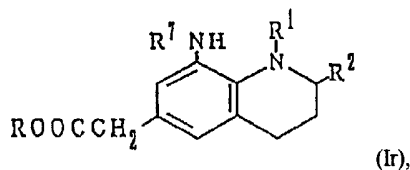


kde R, R¹ a R² majú uvedený význam, a môžu sa vyrobiť katalytickou redukciou zlúčenín všeobecného vzorca (Io)



kde R, R¹ a R² majú uvedený význam, za atmosférického tlaku a pri teplote miestnosti, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad etanol, metanol, dimetylformamid a pod., za prítomnosti vhodného katalyzátora, ako je napríklad 10 % paládium na uhlíku, pod prúdom plynného vodíka.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (Ir)

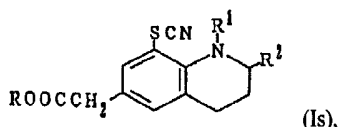


kde R, R¹ a R² majú uvedený význam a R⁷ predstavuje alkanoylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka alebo fenylsulfonylskupinu, možno vyrábať reakciou zlúčenín všeobecného vzorca (Ip) so zlúčeninami všeobecného vzorca (Iq)



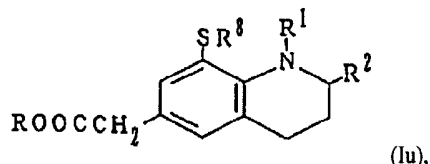
kde R^7 má uvedený význam a Y predstavuje atóm halogénu, pri teplote miestnosti vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad dioxán, dimetylsulfoxid, dimetylformamid a pod., za miešania a použitím vhodnej zásady, ako je napríklad trietylamín, pyridín a pod.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (Is)



kde R , R^1 a R^2 majú uvedený význam, možno vyrobiť miešaním zlúčenín všeobecného vzorca (Ib) s tiokyanatánom draselným a brómom pri teplote v rozmedzí od 10 °C do teploty miestnosti vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad kyselina octová.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (Iu)

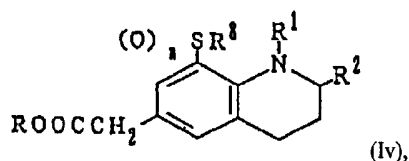


kde R , R^1 a R^2 majú uvedený význam a R^8 predstavuje alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, možno vyrobiť reakciou zlúčenín všeobecného vzorca (Is) so sulfidom sodným vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad metanol, etanol a pod., za zohrievania a miešania, pričom pri tejto redukcii sa uskutoční reakcia so zlúčeninami všeobecného vzorca (It)



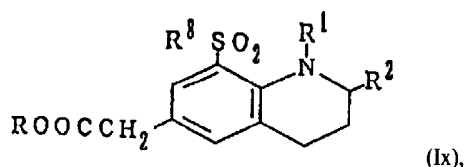
kde R^8 a Y majú uvedený význam.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (Iv)

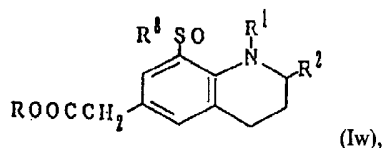


kde R , R^1 , R^2 a R^8 majú uvedený význam a predstavuje číslo 1 alebo 2, možno vyrobiť oxidáciou zlúčenín všeobecného vzorca (Iu) ekvimolovým množstvom alebo nadbytkom oxidačného činidla, ako je kyselina m-chlórperoxobenzoová, vodný peroxid vodíka alebo chloristan sodný, pri teplote v rozsahu od 0 °C do teploty miestnosti, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad metanol, etanol, metylénchlorid, chloroform a pod.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (Ix)

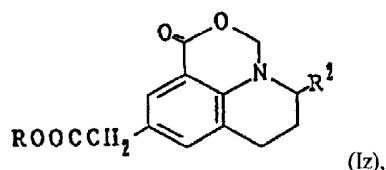


kde R , R^1 , R^2 a R^8 majú uvedený význam, môžu sa vyrobiť oxidáciou zlúčenín všeobecného vzorca (Iw)

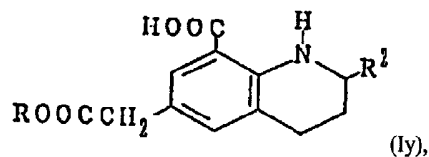


kde R , R^1 , R^2 a R^8 majú uvedený význam, ekvimolovým množstvom alebo nadbytkom oxidačného činidla, ako je kyselina m-chlórperoxobenzoová, vodný peroxid vodíka alebo chloristan sodný, vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad alkohol, metylénchlorid, chloroform a pod., pri teplote miestnosti alebo za zohrievania a miešania.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (Iz)

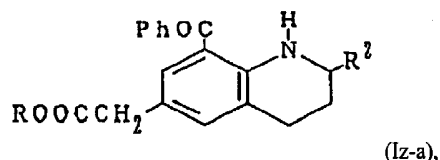


kde R a R^2 majú uvedený význam, možno vyrobiť reakciou zlúčenín všeobecného vzorca (Iy)



kde R a R^2 majú uvedený význam, s formalínom vo vhodnej kyseline, napríklad kyseline octovej, kyseline mravčej, kyseline chlorovodíkovej a pod., za zohrievania a miešania.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (Iz-a)



kde R a R^2 majú uvedený význam, možno vyrobiť reakciou zlúčenín všeobecného vzorca (Iz) s ekvimolovým množstvom alebo miernym nadbytkom fenyllítia pri teplote v rozsahu od -78 °C do 0 °C vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad tetrahydrofurán, éter a pod., pod atmosférou inertného plynu, ako napríklad argónu alebo dusíka.

Vzhľadom na to, že zlúčeniny všeobecného vzorca (I) obsahujú jeden asymetrický atóm uhlíka, vyskytujú sa vo forme dvoch optických izomérov. Do rozsahu tohto vynálezu patria tieto optické izoméry aj racemáty.

Optické izoméry zlúčenín, podľa tohto vynálezu, t. j. opticky aktívne látky, možno syntetizovať napríklad použitím metódy štiepenia diastereoizomérov ich tetrahydrochinolínových derivátov pomocou N-tosyl-L-prolínu (pozri Journal of Medicinal Chemistry, zv. 30, 839 (1987)).

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) možno premieňať na soli; napríklad adičné soli s kyselinami, ako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina metánsulfónová, kyselina mliečna, kyselina citrónová, kyselina vínna atď., a alkalické soli, ako sú soli kovov, napríklad sodíka, draslíka, horčíka atď.

Vynález sa bližšie opisuje v nasledovných príkladoch uskutočnenia. Tieto príklady majú výhradne ilustratívny charakter a rozsah vynálezu v žiadnom ohľade neobmedzujú.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Etyl-2-(2-fluórfenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolín-6-acetát

Etyl-p-aminofenylacetát (8 g), etyl-2-fluórbenzoylacetát (10 g) a kyselina p-toluénsulfónová (1 g) sa rozpustí v benzéne (150 ml) a vzniknutý roztok sa 4,5 hodiny refluxuje v Deanovom-Starkovom dehydratačnom prístroji, v ktorom je umiestnené molekulové sito (MS 4). Rozpúšťadlo sa oddestiluje za zníženého tlaku, k zvyšku sa pridá voda a zmes sa extrahuje metylénchloridom. Organická vrstva sa premyje vodou, vysuší bezvodým síranom sodným a skoncentruje. K zvyšku sa pridá difenyléter (60 ml) a zmes sa mieša 30 minút pri teplote 240 až 250 °C. Potom sa zmes ochladí, pridá sa k nej éter a vylúčené kryštály sa odfiltrujú. Tak sa získa surový etyl-2-(2-fluórfenyl)-4-hydroxychinolín-6-acetát (9,5 g). K tomuto surovému produktu sa pridá fosforoxychlorid ((40 ml) a zmes sa 2 hodiny refluxuje. Potom sa zmes ochladí, naleje sa na ľad a extrahuje metylénchloridom. Organická vrstva sa premyje vodou, vysuší sa bezvodým síranom sodným a skoncentruje. Získa sa etyl-4-chlór-2-(2-fluórfenyl)chinolín-6-acetát (9,2 g). Táto látka sa rozpustí v etanole (200 ml), k roztoku sa pridá 10 % paládium na uhlíku (1 g) a zmes sa hydrogenuje za tlaku vodíka 0,4 MPa a pri teplote 80 °C. Katalyzátor sa odfiltruje, filtrát sa skoncentruje za zníženého tlaku a zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli použitím metylénchloridu ako vyvíjacieho rozpúšťadla. Získa sa titulný produkt (3,7 g) vo forme svetložltej olejovitej látky.

Príklad 2

Etyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-fenylchinolín-6-acetát

Zlúčenina uvedená v nadpise sa získa spôsobom opísaným v príklade 1 použitím etyl-p-aminofenylacetátu a etylbenzoylacetátu ako východiskových látok.

Príklad 3

Metyl-2-(4-metoxifyenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolín-6-acetát

Zlúčenina uvedená v nadpise sa získa spôsobom opísaným v príklade 1 použitím metyl-p-aminofenylacetátu a etyl-p-metoxibenzoylacetátu ako východiskových látok.

Príklad 4

Etyl-8-chlór-2-(2-fluórfenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolín-6-acetát

Zlúčenina z príkladu 1 (2,4 g) sa rozpustí v dimetylformamide (30 ml), k roztoku sa pridá N-chlórsukcinimid (1,1 g) a zmes sa 2 hodiny mieša pri 80 °C. Potom sa zmes ochladí, pridá sa k nej ľadová voda a reakčná kvapalina sa extrahuje metylénchloridom. Organická vrstva sa premyje nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým

síranom sodným a skoncentruje sa za zníženého tlaku. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli použitím metylénchloridu ako vyvíjacieho rozpúšťadla. Získa sa produkt uvedený v nadpise (1,5 g) vo forme svetložltej olejovitej látky. Elementárna analýza pre $C_{19}H_{19}ClFNO_2$ vypočítané: C 65,61; H 5,51; N 4,03
nájdené: C 65, 51; H 5, 52; N 3, 88 %

Príklad 5

Etyl-8-chlór-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolín-6-acetát

Zlúčenina z príkladu 2 (3 g) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 4. Titulný produkt (2,6 g) sa získa vo forme svetložltej olejovitej látky.

Príklad 6

Metyl-8-chlór-2-(4-metoxifyenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolín-6-acetát

Zlúčenina z príkladu 3 (1,76 g) sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 4. Titulný produkt (610 mg) sa získa vo forme svetložltej olejovitej látky.

Príklad 7

Kyselina 8-chlór-2-(2-fluórfenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolín-6-octová

Zlúčenina z príkladu 4 (1,4 g) sa rozpustí v 10 % vodnom roztoku hydroxidu sodného (30 ml) a v malom množstve etanolu a vzniknutý roztok sa 2 hodiny refluxuje pri 80 °C. Po ochladení sa roztok oksylí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Vylúčené kryštály sa odfiltrujú a prekryštalizujú zo zmesi etanolu a hexánu. Produkt uvedený v nadpise (1,2 g) sa získa vo forme svetložltých prizmatických kryštálov. Jeho teplota topenia je 127 až 129 °C. Elementárna analýza pre $C_{17}H_{15}ClFNO_2$ vypočítané: C 63,85; H 4,72; N 4,38
nájdené: C 63,50; H 4,65; N 4,38 %

Príklad 8

Kyselina 8-chlór-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolín-6-octová

Zlúčenina z príkladu 5 sa spracováva spôsobom opísaným v príklade 7. Po prekryštalizovaní zo zmesi éteru a hexánu sa získa titulný produkt vo forme bielych prizmatických kryštálov s teplotou topenia je 126 až 127 °C. Elementárna analýza pre $C_{17}H_{16}ClNO_2$ vypočítané: C 67,66; H 5,34; N 4,64
nájdené: C 67,38; H 5,24; N 4,51

Príklad 9

Kyselina 8-chlór-2-(4-metoxifyenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolín-6-octová

Zlúčenina z príkladu 6 sa spracováva spôsobom opísaným v príklade 7. Po prekryštalizovaní zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získa titulný produkt vo forme bielych prizmatických kryštálov s teplotou topenia 140 až 141 °C. Elementárna analýza pre $C_{18}H_{18}ClNO_2$ vypočítané: C 65,16; H 5,47; N 4,22
nájdené: C 65,01; H 5,43; N 4,13 %

Príklad 10

Kyselina 2-(2-fluórfenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolín-6-oc-tová

Zlúčenina z príkladu 1 sa spracováva spôsobom opísaným v príklade 7. Po prekryštalizovaní zo zmesi éteru a he-xánu sa získa titulný produkt vo forme bielych prizmatic-kých kryštálov s teplotou topenia 117 až 118 °C.

Elementárna analýza pre $C_{17}H_{16}FNO_2$

vypočítané: C 71,56; H 5,65; N 4,91

nájdene: C 71,80; H 5,64; N 4,83

Príklad 11

Kyselina 1-metyl-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolín-6-oc-tová

Zlúčenina z príkladu 2 (3 g) sa rozpustí v acetóne, pri-dá sa metyljodid (0,8 ml) a hydroxid draselný (3,7 g) a zmes sa 20 hodín mieša pri 40 °C. Potom sa pridá voda, re-akčná zmes sa okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovo-dikovou a extrahuje metylénchloridom. Metylénchloridová vrstva sa vysuší bezvodým síranom sodným a skoncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa prekryštalizuje zo zmesi eta-nolu a he-xánu za vzniku titulnej zlúčeniny (1,25 g) vo forme svetlozltých práškovitých kryštálov. Teplota topenia produktu je 110 až 111 °C.

Elementárna analýza pre $C_{18}H_{19}NO_2$

vypočítané: C 76,84; H 6,81; N 4,98

nájdene: C 76,76; H 6,77; N 5,02 %

Príklad 12

Kyselina 8-chlór-1-metyl-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrochino-lín-6 octová

Zlúčenina z príkladu 11 (0,7 g) sa pridá k zmesi meta-nolu (20 ml) a niekoľkých kvapiek koncentrovanej kyseliny sírovej a zmes sa 2 hodiny refluxuje. Potom sa zmes skon-centruje za zníženého tlaku, k zvyšku sa pridá metylénchlo-rid a vzniknutá zmes sa premyje vodou, vysuší bezvodým síranom sodným a znova skoncentruje za zníženého tlaku. Získa sa surový metylester kyseliny 1-metyl-2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolín-6-octovej. Táto látka sa rozpustí v dimetylformamide (30 ml) , pridá sa N-chlórsukcínimid (0, 3 g) a vzniknutá zmes sa 2 hodiny mieša pri 50 °C. Kvapalná reakčná zmes sa naleje do ľadovej vody a extra-huje éterom. Organická vrstva sa vysuší bezvodým síranom sodným a potom skoncentruje za zníženého tlaku. Získa sa metyl-8-chlór-1-metyl-2-fenyl-1,2,3,4- tetrahydrochinolín-6-acetát (0,74 g) s teplotou topenia 78 až 80 °C vo forme svetlozltých ihlicovitých kryštálov.

Táto látka sa pridá do 10 % vodného roztoku hydroxidu sodného (30 ml) a zmes sa mieša 1 hodinu za zahrievania pri 60 °C. Potom sa zmes ochladí, okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje metylénchloridom. Metylénchloridová vrstva sa premyje vodou, vysuší bezvo-dým síranom sodným a potom skoncentruje za zníženého tlaku. Vzniknuté kryštály sa prekryštalizujú zo zmesi etyla-cetátu a hexánu. Získa sa požadovaný produkt (0,5 g) vo forme svetlozltých prizmatických kryštálov s teplotou to-penia 111 až 112 °C.

Elementárna analýza pre $C_{18}H_{18}ClNO_2$

vypočítané: C 68,46; H 5,75; N 4,44

nájdene: C 68,19; H 5,90; N 4,42 %

Príklad 13

Metyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-acetát

Postup A

Metyl-p-aminofenylacetát (7 g), etyltrifluóracetoacetát (8,19 g) a kyselina p-toluénsulfónová (500 mg) sa rozpustí v benzéne (100 ml). A vzniknutý roztok sa 10 hodín refluxuje v Deanovom-Starkovom dehydratačnom prístroji, v ktorom je umiestnené molekulové sito (MS 4). Rozpúš-ťadlo sa oddestiluje za zníženého tlaku a zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli použitím zmesi e-tylacetátu a hexánu (1 : 4) ako vyvíjacieho rozpúšťadla. Získa sa metyl-3-(4-metoxycarbonylmetylfenylamino)-3-trifluórmetylakrylát (7,18 g) vo forme bezfarebných pri-zmatických kryštálov s teplotou topenia 50 až 51 °C (po prekryštalizovaní zo zmesi etylacetátu a hexánu).

Elementárna analýza pre $C_{14}H_{14}F_3NO_4$

vypočítané: C 53,00; H 4,45; N 4,41

nájdene: C 52,90; H 4,38; N 4,53 %

K uvedenému produktu sa pridá difenyléter (30 ml a zmes sa 45 minút počas miešania zahrieva pri 250 °C. Po-tom sa zmes ochladí, pridá sa k nej hexán a vylúčené kryš-tály sa odfiltrujú a vysušia. Získa sa surový metyl-4-hy-droxy-2-trifluórmetylchinolín-6-acetát (4,75 g) s teplotou to-penia 192 až 193 °C (po prekryštalizovaní z metanolu) vo forme bezfarebných ihlicovitých kryštálov.

Elementárna analýza pre $C_{13}H_{10}F_3NO_3$

vypočítané: C 54,74; H 3,53; N 4,91

nájdene: C 54,39; H 3,47; N 4,92 %

K tomuto produktu sa pridá chlorid fosforečný (3,81 g) a fosforoxychlorid (20 ml) a vzniknutá zmes sa 1 hodinu mieša pri 100 °C. Fosforoxychlorid sa oddestiluje, k zvyšku sa pridá voda a zmes sa neutralizuje hydrogenuhličitanom sodným. Potom sa zmes extrahuje chloroformom, organická vrstva sa premyje vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom sodným a skoncentruje. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli použitím zmesi etylacetátu a hexánu (1 : 4) a-ko vyvíjacieho rozpúšťadla. Získa sa metyl-4-chlór-2-tri-fluórmetylchinolín-6-acetát (4,88 g) s teplotou topenia 108 až 109 °C (po prekryštalizovaní zo zmesi etylacetátu a n-hexánu) vo forme vločkovitých kryštálov.

Elementárna analýza pre $C_{13}H_9ClF_3NO_2$

vypočítané: C 51,42; H 2,99; N 4,61

nájdene: C 51,27; H 2,86; N 4,67 %

Takto získaný metyl-4-chlór-2-trifluórmetylchinolín-6-acetát (12, 35 g), trietylamín (5,96 ml) a 10 % paládium na uhlíku (600 mg) sa pridá k metanolu (200 ml) a vzniknutá zmes sa hydrogenuje 3 hodiny za tlaku vodíka 5,0 Mpa pri teplote miestnosti. Katalyzátor sa odfiltruje a filtrát sa koncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustí prida-ním éteru, premyje vodou a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom sodným a za vákuu sa skoncentruje. Požadovaný produkt (10,29 g) sa získa vo forme bielych kryštálov.

Postup B

V 30 ml metanolu sa rozpustí 2,17 g (13,2 mmol) me-tyl-p-aminofenylacetátu a k vzniknutému roztoku sa za miešania a chladienia ľadom prikvapká roztok 2,00 g (13,2 mmol) metyl-3-trifluórmetylpropiolátu v 10 ml meta-nolu. Po 30 minútach sa rozpúšťadlo oddestiluje, čím sa získa metyl-3-(4-metoxycarbonylmetylfenylamino)-3-tri-fluórmetylakrylát (4,17) g vo forme žltej olejovitej látky.

H-NMR (CDCl_3) delta: 3,62 (2H, s, CH_2), 3,70, 3,75 (6H, s, $\text{CO}_2\text{CH}_3 \times 2$), 5,34 (1H, s, H^{L}), 7,08 až 7,31 (4H, m, ArH), 9,76 (1H, bs, NH).

Keď sa táto olejovitá látka prekryštalizuje zo zmesi etylacetátu a n-hexánu, získajú sa bezfarebné prizmatické kryštály. Táto látka sa potom použije na ďalšiu reakciu, ktorá sa uskutočňuje spôsobom opísaným v postupe A, za vzniku požadovaného produktu.

Príklad 14

Metyl-8-chlór-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-acetát

Zlúčenina z príkladu 13 (2 g) sa spracováva spôsobom opísaným v príklade 4. Získa sa titulný produkt (1,87 g) vo forme bezfarebnej olejovitej látky (po prečistení stĺpcovou chromatografiou na silikagéli použitím zmesi etylacetátu a hexánu, 1 : 4, ako vyvíjacieho rozpúšťadla).

Príklad 15

Kyselina 8-chlór-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-octová

Zlúčenina z príkladu 14 (1,58 g) sa pridá k zmesi vodného roztoku hydroxidu sodného (5 ml, 310 mg NaOH) a etanolu (5 ml) a vzniknutá zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote miestnosti. Potom sa k nej pridá voda (20 ml) a reakčná zmes sa okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH 4 a extrahuje sa etylacetátom. Organická vrstva sa vysuší bezvodým síranom sodným a skoncentruje. Získa sa požadovaný produkt (1,41 g) vo forme bielych kryštálov. Po prekryštalizovaní zo zmesi etylacetátu a hexánu má produkt teplotu topenia 127 až 128 °C. Elementárna analýza pre $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{NO}_2$ vypočítané: C 49,08; H 3,78; N 4,77 nájdené: C 49,09; H 3,72; N 4,70 %

Príklad 16

Kyselina 1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-octová. Zlúčenina z príkladu 13 sa spracováva spôsobom opísaným v príklade 15. Požadovaný produkt sa po prekryštalizovaní zo zmesi etylacetátu a hexánu získa vo forme bielych prizmatických kryštálov s teplotou topenia 118 až 119 °C.

Elementárna analýza pre $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_2$ vypočítané: C 55,60; H 4,67; N 5,40 nájdené: C 55,73; H 4,62; N 5,28 %

Príklad 17

Metyl-1-[N-tosyl-L-prolyl]-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-acetát (syntéza diastereoizomérov)

Zlúčenina z príkladu 13 (100 mg) a N-tosyl-L-prolylchlorid (316 mg) sa pridá k bezvodému toluénu (0,2 ml) a zmes sa počas miešania 12 hodín zohrieva pri 60 °C a potom 5 hodín pri 80 °C. Po ochladení sa kvapalná reakčná zmes naleje do nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje etylacetátom. Extrakt sa premyje nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysuší sa bezvodým síranom horečnatým a skoncentruje. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli

použitím zmesi etylacetátu a hexánu, 2 : 3 až 3 : 2. Zo skôr eluujúcej frakcie, sa získa izomér A (83 mg) a z neskôr sa eluujúcej frakcie sa získa izomér B (49 mg)

Izomér A: Bezfarebné prizmatické kryštály (po prekryštalizovaní z etylacetátu) s teplotou topenia 204 až 205 °C

Elementárna analýza pre $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$

vypočítané: C 57,24; H 5,19; N 5,34

nájdené: C 57,24; H 5,12; N 5,33 %

Izomér B: Bezfarebná penovitá látka

Elementárna analýza pre $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$

vypočítané: C 57,24; H 5,19; N 5,34

nájdené: C 57,32; H 5,19; N 5,17 %

Príklad 18

(+)-Izomér kyseliny 1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-octovej

Izomér A z príkladu 17 (56 mg) sa pridá do 20 % vodného roztoku hydroxidu sodného (5 ml) a zmes sa za miešania 3 hodiny zohrieva pri 100 °C. Do kvapalnej reakčnej zmesi sa pridajú kúsky ľadu a potom sa pH zmesi upraví koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na 4. Zmes sa extrahuje etylacetátom a extrakt sa premyje nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysuší sa bezvodým síranom horečnatým a skoncentruje. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli použitím zmesi etylacetátu a hexánu, 1 : 1 až čistého etylacetátu ako vyvíjacieho rozpúšťadla. Požadovaný produkt (14,9 mg) sa po prekryštalizovaní zo zmesi metylénchloridu a hexánu získa vo forme bezfarebných vločkovitých kryštálov s teplotou topenia 107 až 108 °C:

Špecifická otáčavosť $[\alpha]_D^{25} = 17, 9^\circ$, ($c = 0,223$, chloroform)

Príklad 19

(-)-Izomér kyseliny 1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-octovej

Izomér B z príkladu 17 (41 mg) sa spracováva spôsobom opísaným v príklade 18. Požadovaný produkt (7,8 mg) sa po prekryštalizovaní zo zmesi metylénchloridu a hexánu získa vo forme bezfarebných vločkovitých kryštálov s teplotou topenia 105 až 107 °C.

Špecifická otáčavosť $[\alpha]_D^{25} = -15, 3^\circ$ ($c = 0,222$, chloroform)

Príklad 20

(+)-Izomér kyseliny 8-chlór-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-octovej

Zlúčenina z príkladu 18 (14,8 mg) sa rozpustí v bezvodom N,N-dimetylformamide (0,2 ml), k roztoku sa pridá N-chlórsukcinimid (8,4 mg) a zmes sa za miešania 30 minút zohrieva pri 70 °C pod prúdom argónu. Kvapalná reakčná zmes sa rozpustí v etylacetáte (15 ml), vzniknutý roztok sa premyje vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysuší sa bezvodým síranom horečnatým a skoncentruje. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli použitím gradientu od zmesi etylacetát : hexán (1 : 4) do samotného etylacetátu ako vyvíjacieho rozpúšťadla. Cieľový produkt (9,2 mg) sa získa vo forme bezfarebných kryštálov s teplotou topenia 110 až 112 °C.

Špecifická otáčavosť $[\alpha]_D^{25} = -21, 2^\circ$ ($c = 0,613$, chloroform)

Príklad 21

(-)-Izomér kyseliny 8-chlór-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-octovej

Izomér A z príkladu 19 (7,8 mg) sa spracováva spôsobom opísaným v príklade 20. Požadovaný produkt (4,5 mg) sa získa vo forme bezfarebných kryštálov s teplotou topenia 108 až 111 °C.

Špecifická otáčavosť $[\alpha]_D^{25} = -19,3^\circ$ ($c = 0,3$, chloroform)

Príklad 22

Metyl-8-bróm-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-acetát

V 30 ml dimetylformamidu sa rozpustí 3,18 g zlúčeniny z príkladu 13 a k vzniknutému roztoku sa v priebehu 1 hodiny za miešania prikvapá pri teplote -5 až 0 °C roztok 2,07 g N-brómsukcinimidu (NBS) v 30 ml dimetylformamidu. Po ukončení prikvapávania sa k reakčnej zmesi pridá 20 ml ľadovej vody, aby sa reakcia zastavila. Potom sa pridá ďalších 100 ml vody a reakčná zmes sa extrahuje etylacetátom (300 ml). Organická vrstva sa premyje vodou (3 x 300 ml) a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného (1 x 150 ml) a potom vysuší bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa oddestiluje a zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli, použitím zmesi etylacetátu a hexánu (1 : 4) ako vyvíjacieho rozpúšťadla. Získa sa 3,62 požadovaného produktu vo forme žltkastej olejovitej látky.

Príklad 23

Kyselina 8-bróm-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-octová

Zlúčenina z príkladu 22 sa spracováva spôsobom opísaným v príklade 15. Ako produkt sa získajú žltkaste kryštály s teplotou topenia 111 až 112 °C (po prekryštalizovaní zo zmesi etylacetátu a hexánu).

Elementárna analýza pre $C_{12}H_{11}BrF_3NO_2$

vypočítané: C 42,63; H 3,28; N 4,14

nájdene: C 42,89; H 3,31; N 4,10 %

Príklad 24

Kyselina 8-kyano-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-octová

V N-metyl-2-pyrolidóne sa rozpustí 3,42 g metylesteru kyseliny 8-bróm-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-octovej. K roztoku sa pridá 1,06 g kyanidu medi a zmes sa mieša pri 170 °C. Po 3 hodinách sa zmes ochladí na 60 °C, pridajú sa 3 g hexahydrátu chloridu železitého, 5 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a 20 ml vody a vzniknutá zmes sa ďalej 0,5 hodiny mieša pri tej istej teplote. Potom sa k nej pridá 100 ml vody a reakčná zmes extrahuje etylacetátom (2 x 300 ml). Extrakt sa premyje vodou (2 x 500 ml), nasýteným vodným roztokom hydrogenuhlíčitanu sodného (1 x 200 ml) a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného (1 x 200 ml) a potom sa vysuší bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa oddestiluje a zvyšok sa prečistí chromatografiou na silikagéli, použitím zmesi etylacetátu a hexánu (1 : 2) ako vyvíjacieho rozpúš-

ťadla. Získa sa 1,94 g metylesteru kyseliny 8-kyano-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-octovej vo forme žltej olejovitej látky.

600 mg tejto olejovitej látky sa použije na postup, ktorý sa uskutočňuje podľa príkladu 15. Získa sa 550 mg požadovaného produktu vo forme žltých kryštálov. Kryštály sa prekryštalizujú zo zmesi etylacetátu a hexánu. Výsledný produkt má teplotu topenia 148 až 149 °C.

Elementárna analýza pre $C_{13}H_{11}F_3N_2O_2$

vypočítané: C 54,93; H 3,90; N 9,86

nájdene: C 55,03; H 3,78; N 9,72 %

Príklad 25

Kyselina 8-karbamoyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-octová

K 10 ml kyseliny polyfosforečnej (kyselina fosforečná, oxid fosforečný, 1 : 1) sa pridá roztok 1,23 g metylesteru kyseliny 8-kyano-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-octovej v 2 ml metanolu, za miešania pri 110 °C. Zmes sa mieša 1,5 hodiny, potom sa k nej pridá 100 ml ľadovej vody a vzniknutá reakčná zmes sa extrahuje etylacetátom (2 x 100 ml). Extrakt sa premyje vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného (1 x 100 ml) a vysuší sa bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa oddestiluje a zvyšok sa prečistí chromatografiou na silikagéli použitím zmesi etylacetátu a hexánu (1 : 2) ako vyvíjacieho rozpúšťadla. Získa sa 560 mg metylesteru kyseliny 8-karbamoyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-octovej vo forme bielych kryštálov. Ďalej sa získa 500 mg tejto karbamoylzlúčeniny s metylesterom kyseliny 8-metoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-octovej vo forme olejovitej látky.

560 mg kryštálov čistého produktu sa spracováva spôsobom opísaným v príklade 15. Získa sa 520 mg bielych kryštálov, ktoré po prekryštalizovaní z etanolu poskytnú produkt s teplotou topenia 217 až 219 °C.

Elementárna analýza pre $C_{13}H_{13}F_3N_2O_3$

vypočítané: C 51,66; H 4,34; N 9,27

nájdene: C 51,40; H 4,17; N 9,15 %

Príklad 26

Kyselina 8-karboxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-octová

V 10 ml etanolu sa rozpustí 500 mg zmesi metylesterov kyseliny 8-karbamoyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-octovej a k roztoku sa pridá 10 % vodný roztok hydroxidu sodného, potom sa zmes 7 hodín varí pod spätným chladičom. Zmes sa potom ochladí, pridá sa k nej 50 ml vody a jej pH sa upraví na 2. Vylúčené kryštály sa odfiltrujú, premyjú vodou a vysušia. Získa sa 350 mg bielych kryštálov. Po prekryštalizovaní zo zmesi etylacetátu a hexánu sa z tohto produktu získa látka s teplotou topenia 195 až 196 °C.

Elementárna analýza pre $C_{13}H_{12}F_3NO_4$

vypočítané: C 51,49; H 3,99; N 9,62

nájdene: C 51,87; H 3,99; N 9,47 %

Príklad 27

Kyselina 8-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-octová

Pod prúdom argónu sa rozpustí 1 g metylesteru kyseliny 8-brom-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-octovej. N 100 mg tetrakisfenylfosfinpaládia v 20 ml benzénu. K roztoku sa pridá roztok 380 mg kyseliny fenylboritej v malom množstve, etanolu a potom 2,9 ml 2M vodného roztoku uhličitanu sodného. Zmes sa 7 hodín varí pod spätným chladičom, potom sa ochladí, pridá sa k nej 100 ml vody a extrahuje sa etylacetátom (2 x 100 ml). Extrakt sa premyje nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa oddestiluje a zvyšok sa prečistí chromatografiou na silikagéli použitím zmesi etylacetátu a hexánu (15) ako vyvíjacieho rozpúšťadla. Získa sa 880 mg zmesi surovej látky s metylesterom kyseliny 8-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-octovej vo forme bezfarebnej olejovitej látky.

Táto olejovitá látka sa rozpustí v 20 ml etanolu, k roztoku sa pridá 1 ml trietylaminu a 50 mg 10 % paládia na uhlíku a vzniknutá zmes sa katalyticky redukuje pri teplote miestnosti. Po 3 hodinách sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa skoncentruje. K zvyšku sa pridá 200 ml etylacetátu a zmes sa premyje vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Potom sa zmes vysuší bezvodým síranom sodným a rozpúšťadlo sa oddestiluje. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na silikagéli použitím zmesi etylacetátu a hexánu (1 : 4) ako vyvíjacieho rozpúšťadla. Získa sa 600 mg čistého metylesteru kyseliny 8-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-octovej vo forme bezfarebnej olejovitej látky.

600 mg tejto olejovitej látky sa spracováva spôsobom opísaným v príklade 15. Získa sa 510 mg požadovaného produktu vo forme bielych kryštálov. Prekryštalizovaním tohto produktu zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získa látka s teplotou topenia 131 až 132 °C.

Elementárna analýza pre $C_{18}H_{16}F_3NO_2$

vypočítané: C 64,47; H 4,81; N 4,18

nájdene: C 64,40; H 4,70; N 4,11 %

Príklad 28

Kyselina 8-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-octová

V 20 ml dimetylformamidu sa rozpustí 1,15 g metylesteru kyseliny 8-brom-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-octovej, 232 mg bis-trifenyfosfinpaládiumdichloridu a 63 mg jodidu medi. K roztoku sa pridá 1,9 ml trietylaminu a 0,55 trimetylsilylacetylenu a vzniknutá zmes sa za miešania zohrieva pri 80 °C. Po 8 hodinách sa pridá 200 ml metylénchloridu a reakčná zmes sa premyje vodou, 10 % kyselinou citrónovou, vodou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Potom sa zmes vysuší bezvodým síranom sodným, rozpúšťadlo sa oddestiluje a zvyšok sa prečistí chromatografiou na silikagéli použitím zmesi etylacetátu a hexánu (1 : 4) ako vyvíjacieho rozpúšťadla. Získa sa zmes suroviny a metylesteru kyseliny 1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetyl-8-trimetylsilyletylchinolín-6-octovej vo forme olejovitej látky.

Táto zmes sa rozpustí v 20 ml zmesi 70 % vody a acetonu, k roztoku sa pridá 2,2 g koncentrovanej kyseliny sírovej a 890 mg síranu ortuti a vzniknutá zmes sa varí pod spätným chladičom. Po 5 hodinách sa k nej pridá 100 ml vody a potom sa extrahuje etylacetátom. Extrakt sa premyje vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a vysuší sa bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa oddestiluje a zvyšok sa prečistí chromatografiou na silikagéli použitím zmesi etylacetátu a hexánu (1 : 4) ako vyvíjacieho rozpúšťadla. Získa sa 150 mg čistého metylesteru kyseliny

1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-octovej vo forme žltej olejovitej látky.

Ďalej sa postupuje podobným spôsobom ako v príklade 15. Získa sa 120 mg požadovaného čistého produktu vo forme žltých kryštálov. Po prekryštalizovaní zo zmesi etylacetátu a hexánu má tento produkt teplotu topenia 173 až 174 °C. Elementárna analýza pre $C_{14}H_{14}F_3NO_3$

vypočítané: C 55,82; H 4,68; N 4,65

nájdene: C 55,88; H 4,68; N 4,51 %

Príklad 29

Kyselina 8-metyltio-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-octová

V 25 ml kyseliny octovej sa rozpustí 2,5 g zlúčeniny z príkladu 13 a 1,26 g tiokyanátu draselného a vzniknutý roztok sa mieša pri 10 °C. K tomuto roztoku sa pomaly prikvapká roztok 0,35 ml brómu v 5 ml kyseliny octovej a potom sa zmes 1,5 hodiny mieša pri 15 až 20 °C. Ďalej sa pridá ľadová voda, reakčná zmes sa neutralizuje hydrogenuhlčitanom sodným a extrahuje etylacetátom. Extrakt sa premyje vodou a nasýteným roztokom chloridu sodného a vysuší bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa oddestiluje a zvyšok sa prečistí chromatografiou na silikagéli použitím zmesi etylacetátu a hexánu (1 : 4) ako vyvíjacieho rozpúšťadla. Získa sa 1,83 g kyseliny 1,2,3,4-tetrahydro-8-tiokyanáto-2-trifluórmetylchinolín-6-octovej vo forme bielych kryštálov.

V 30 ml etanolu sa rozpustí 2,97 g takto získanej zlúčeniny, k roztoku sa pridá 2,88 g nonahydrátu sulfidu sodného a 10 ml vody. Výsledná zmes sa varí pod spätným chladičom a po 5 hodinách sa jej teplota zníži na 50 °C. Potom sa k nej pridá 5 ml metyljodidu a 1 g hydrogenuhlčitanu sodného, potom sa zmes mieša pri tej istej teplote ďalšie 3 hodiny. Potom sa reakčná zmes ochladí, jej hodnota pH sa upraví prídavkom zriedenej kyseliny chlorovodíkovej na pH 2, zriedi sa prídavkom vody a extrahuje etylacetátom. Extrakt sa premyje vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a vysuší bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa oddestiluje a zvyšok sa prečistí chromatografiou na silikagéli použitím zmesi etylacetátu a hexánu (1 : 3) a zmesi metylénchloridu a etanolu (10 : 1) ako vyvíjacieho rozpúšťadla. Získa sa 1,17 g metylesteru kyseliny 8-metyltio-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-octovej vo forme žltkastej olejovitej látky a 720 mg kyseliny 8-metyltio-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-octovej vo forme bielych kryštálov, ktoré po prekryštalizovaní zo zmesi etylacetátu a hexánu poskytnú látku s teplotou topenia 112 až 113 °C.

Elementárna analýza pre $C_{13}H_{14}F_3NO_2S$

vypočítané: C 51,14; H 4,62; N 4,59

nájdene: C 50,94; H 4,53; N 4,53 %

Príklad 30

Kyselina 8-metylsulfinyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-octová

V 30 ml metylénchloridu sa rozpustí 1,17 g metylesteru kyseliny 8-metyltio-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-octovej a zmes sa mieša počas chladenia ľadom. K tejto zmesi sa pridá 870 mg kyseliny m-chlórperoxobenzoovej a 336 mg hydrogenuhlčitanu sodného, potom sa zmes 1 hodinu mieša. Pridá sa voda a reakčná zmes sa extrahuje metylénchloridom. Extrakt sa premyje nasýteným vodným roztokom hydrogenuhlčitanu sodného, vodou a

nasýteným roztokom chloridu sodného a potom sa vysuší bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa oddestiluje a zvyšok sa prečistí chromatografiou na silikagéli použitím zmesi etylacetátu a hexánu (1 : 1) ako vyvíjacieho rozpúšťadla. Získa sa 620 mg diastereoizoméru A a 300 mg diastereoizoméru B metyl-8-metylsulfinyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-acetátu vo forme bielych kryštálov. Okrem toho sa získa 180 mg metylesteru kyseliny 8-metylsulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-ocovej taktiež vo forme bielych kryštálov.

850 mg takto získanej sulfinylzlučeniny sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 15. Získa sa 780 mg bielych kryštálov, ktoré po prekryštalizovaní z etylacetátu poskytnú látku s teplotou topenia 168 až 170 °C.

Elementárna analýza pre $C_{13}H_{14}F_3NO_3S$
vypočítané: C 48,59; H 4,39; N 3,36
nájdené: C 48,55; H 4,33; N 4,32 %

Príklad 31

Kyselina 8-metylsulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-ocová

V 20 ml 1N roztoku hydroxidu sodného sa rozpustí 250 mg kyseliny 8-metyltio-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-ocovej a 300 mg kyseliny 8-metylsulfinyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-ocovej. K roztoku sa pridá 10 ml 35 % vodného peroxidu vodíka a zmes sa 3 hodiny mieša pri teplote miestnosti. Potom sa k zmesi pridá 50 ml vody a reakčná zmes sa pomocou koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej okyslí na pH 2. Vylúčené kryštály sa odfiltrujú, premyjú vodou a vysušia. Získa sa 220 mg bielych kryštálov. Vodná vrstva sa extrahuje etylacetátom, extrakt sa vysuší bezvodým síranom sodným a zbaví rozpúšťadla destiláciou. Získa sa 360 mg žltkastých kryštálov, ktoré po prekryštalizovaní z etylacetátu poskytnú kryštalický produkt s teplotou topenia 124 až 125 °C.

Elementárna analýza pre $C_{13}H_{19}F_3NO_4S$
vypočítané: C 46,29; H 4,18; N 4,15
nájdené: C 46,31; H 4,14; N 4,15 %

Príklad 32

Sodná soľ kyseliny 8-benzoyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-ocovej

Kvapalná zmes, ktorá sa skladá zo 410 mg kyseliny 8-karboxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-ocovej, 10 ml kyseliny octovej a 10 ml 37 % formalínu, sa mieša pri teplote 120 °C. Po 1,5 hodiny sa pridá 100 ml ľadovej vody a reakčná zmes sa extrahuje etylacetátom. Extrakt sa premyje vodou a nasýteným roztokom chloridu sodného a vysuší sa bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa oddestiluje, čím sa získa 350 mg 6,7-dihydro-1H,3H,5H-5-trifluórmetylpyrido[3,2,1-ij] [3,1] benzoxazin-9-ocovej kyseliny-1-ónu vo forme žltých kryštálov.

Pod argónovou atmosférou sa 350 mg týchto kryštálov rozpustí v 10 ml bezvodého tetrahydrofuránu a roztok sa mieša za chladenia na -78 °C. K tomuto roztoku sa pomaly prikvapá 1,1 ml 2M roztoku fenyllítia a ďalších 0,5 ml roztoku fenyllítia sa pridá po 0,5 hodine. Zmes sa 1,5 hodiny mieša pri tej istej teplote. Potom sa k zmesi pridá 10 % vodný roztok kyseliny citrónovej, zmes sa extrahuje etylacetátom a extrakt sa premyje vodou, nasýteným roztokom chloridu sodného a vysuší sa bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa oddestiluje a zvyšok sa prečistí chromato-

grafiou na silikagéli, použitím zmesi metylénchloridu a etanolu (10 : 1) ako vyvíjacieho rozpúšťadla. Získa sa 300 mg kyseliny 8-benzoyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-ocovej vo forme žltého viskózneho oleja. K tejto olejovitej látke sa pridá 0,83 ml 1N roztoku hydroxidu sodného a 5 ml etanolu a vzniknutá zmes sa vysuší za zníženého tlaku. Získa sa požadovaný produkt vo forme žltej amorfnej látky. Jej teplota topenia je 165 až 167 °C.

Elementárna analýza pre $C_{19}H_{13}F_3NO_3Na \cdot 3H_2O$
vypočítané: C 51,94; H 4,82; N 3,19
nájdené: C 51,81; H 4,85; N 2,76 %

Príklad 33

Kyselina 8-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-ocová

V 5 ml metylénchloridu sa rozpustí 273 mg zlučeniny z príkladu 13 a vzniknutý roztok sa mieša pri 0 °C. K roztoku sa prikvapá 63 µl dymivej kyseliny dusičnej a zmes sa mieša pri tej istej teplote. Po 50 minútach sa pridá ďalších 63 µl dymivej kyseliny dusičnej a zmes sa ďalej mieša tak, že celkový čas miešania sú 2 hodiny. Potom sa zmes neutralizuje prídavkom nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje metylénchloridom. Extrakt sa vysuší bezvodým síranom sodným, rozpúšťadlo sa oddestiluje a zvyšok sa prečistí chromatografiou na silikagéli, použitím zmesi etylacetátu a hexánu (1 : 2) ako vyvíjacieho rozpúšťadla. Získa sa 180 mg metylesteru kyseliny 8-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-ocovej vo forme žltých kryštálov.

400 mg tejto zlučeniny sa spracováva spôsobom opísaným v príklade 15. Získa sa 350 mg titulného produktu, ktorý má podobu žltých kryštálov. Po prekryštalizovaní z etylacetátu sa získa látka s teplotou topenia 177 až 178 °C. Elementárna analýza pre $C_{12}H_{11}F_3N_2O_4$
vypočítané: C 47,36; H 3,64; N 9,21
nájdené: C 47,23; H 3,57; N 9,09 %

Príklad 34

Kyselina 8-amino-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-ocová

V 50 ml etanolu sa rozpustí 1,15 g metylesteru kyseliny 8-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-ocovej, pridá sa 200 mg 10 % paládia na uhlíku a pri teplote miestnosti sa uskutočňuje katalytická redukcia za atmosférického tlaku. Po 2,5 hodiny sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa skoncentruje. Získa sa 980 mg metylesteru kyseliny 8-amino-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-ocovej vo forme zelených kryštálov.

Tieto kryštály sa spracujú spôsobom opísaným v príklade 15. Získa sa titulná zlučenina vo forme žltých kryštálov. Po prekryštalizovaní tohto produktu z etylacetátu sa získa látka s teplotou topenia 180 až 181 °C.

Elementárna analýza pre $C_{12}H_{13}F_3N_2O_2$
vypočítané: C 52,56; H 4,78; N 10,21
nájdené: C 52,43; H 4,78; N 9,81 %

Príklad 35

Kyselina 8-metánsulfonylamino-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-ocová

V 15 ml dioxánu sa rozpustí 490 mg metylesteru kyseliny 8-amino-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-

-octovej a k roztoku sa pridá 0,28 ml trietylamínu a 0,15 ml metánsulfonfylchloridu a potom sa vzniknutá zmes 2 hodiny mieša pri teplote miestnosti. Pridá sa voda a reakčná zmes sa extrahuje etylacetátom. Extrakt sa premyje vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a vysuší sa bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa oddestiluje a zvyšok sa prečistí chromatografiou na silikagéli použitím zmesi etylacetátu a hexánu (1 : 2) ako vyvíjacieho rozpúšťadla. Získa sa 540 mg metylesteru kyseliny 8-metánsulfonylamino-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-octovej vo forme žltkastého prášku.

Tento prášok sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 15. Získa sa produkt vo forme bielych kryštálov. Po prekryštalizovaní zo zmesi etylacetátu a hexánu má tento produkt teplotu topenia 189 až 191 °C.

Elementárna analýza pre $C_{13}H_{15}F_3N_2O_4S$
vypočítané: C 44,32; H 4,29; N 7,95
nájdené: C 44,51; H 4,27; N 7,91 %

Príklad 36

Metyl-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-acetát

V 50 ml metanolu sa rozpustí 2,66 g metylesteru kyseliny 4-amino-3-metoxifynyloctovej a k vzniknutému roztoku sa za miešania a chladenia ľadom, v priebehu 30 minút prikvapá roztok 2,07 g metylesteru kyseliny 3-trifluórmetylpropiovej v 50 ml metanolu. Ihneď sa oddestiluje rozpúšťadlo, čím sa získa metyl-3-(2-metoxi-4-karbonylmetylfenylamino)-3-trifluórmetylakrylát vo forme žltej olejovitej látky.

Táto olejovitá látka sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 13. Získa sa 3,31 g metylesteru kyseliny 4-chlór-8-metoxi-2-trifluórmetylchinolín-6-octovej vo forme žltkastých kryštálov.

Táto látka sa redukuje spôsobom opísaným v príklade 1, čím sa získa titulný metylester kyseliny 8-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-octovej vo forme bezfarebného oleja.

Príklad 37

Kyselina 8-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-octová

Metylester získaný podľa príkladu 36 sa spracováva podobným spôsobom ako produkt v príklade 15. Získa sa požadovaná zlúčenina vo forme bielych kryštálov. Po prekryštalizovaní zo zmesi etylacetátu a hexánu má tento produkt teplotu topenia 108 až 109 °C.

Elementárna analýza pre $C_{13}H_{14}F_3NO_3$
vypočítané: C 53,98; H 4,88; N 4,84
nájdené: C 53,99; H 4,84; N 4,83 %

Príklad 38

Metyl-8-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-acetát

Postupuje sa podobným spôsobom ako v príklade 36, pričom sa použije 1,00 g metylesteru kyseliny 4-amino-3-metylfenyloctovej. Získa sa metyl 3-(2-metyl-4-metoxi-karbonylmetylfenylamino)-3-trifluórmetylakrylát vo forme žltej olejovitej látky.

Táto olejovitá látka sa spracuje spôsobom opísaným v príklade 13. Získa sa 980 mg metylesteru kyseliny 4-chlór-

-8-metyl-2-trifluórmetylchinolín-6-octovej vo forme bielych kryštálov. Tento produkt sa redukuje spôsobom opísaným v príklade 1, čím sa získa požadovaný produkt vo forme žltkastej olejovitej látky.

Príklad 39

Kyselina 8-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-trifluórmetylchinolín-6-octová

Metylester z príkladu 38 sa spracováva podobným spôsobom ako látka v príklade 15. Získa sa cieľový produkt vo forme bielych kryštálov, ktoré po prekryštalizovaní zo zmesi etylacetátu a hexánu poskytnú látku s teplotou topenia 135 až 136 °C.

Elementárna analýza pre $C_{13}H_{14}F_3NO_2$
vypočítané: C 57,14; H 5,16; N 5,13
nájdené: C 57,18; H 5,12; N 5,18 %
Nasledujú testy na zvieratách.

Test 1

Inhibičný účinok na vaskulárnu permeabilitu

Samcom myši kmeňa ddY sa orálne podávajú zlúčeniny z príkladov v 5 % suspenzii arabskej gúmy. Po 45 minútach sa do chvostovej vény vstrekuje 1 % roztok Eevanovej modrej v roztoku chloridu sodného (0,1 ml/10 g telesnej hmotnosti) a ihneď nato sa do peritoneálnej dutiny vstrekuje 1 % roztok kyseliny octovej v roztoku chloridu sodného (0,1 ml/10 g telesnej hmotnosti). Po 30 minútach sa každá myš usmrť a jej peritoneálna dutina sa premyje roztokom chloridu sodného 2 ml/10 g telesnej hmotnosti). Peritoneálny kvapalný exsudát sa zachytí a 10 minút odstreďuje pri frekvencii otáčania 3000 min⁻¹. Optická hustota supernatantu sa odčíta pri 630 nm. Objem Eevanovej modrej sa stanovuje z kalibračnej krivky. A vypočíta sa stupeň inhibície. Ako vidno z tabuľky 1, zlúčeniny podľa vynálezu vykazujú pozoruhodný inhibičný účinok na vaskulárnu permeabilitu.

Tabuľka 1

Príklad č.	dávka (mg/kg, p.o.)	stupeň inhibície (%)
4	100	33,1
7	100	51,1
8	100	50,0
9	100	16,0
11	100	42,7
12	100	52,7
15	100	29,1
16	100	37,3
22	100	38,6
24	100	25,9
27	100	27,0
28	100	16,7
29	100	18,4
32	100	19,7
33	100	25,4

Test 2

Terapeutický účinok na adjuvantnú artritídu u potkana

Do pravej zadnej tlapy samíc potkana SD sa intradermálne vstrekuje teplom usmrtený mikroorganizmus *Mycobacterium butyricum* (0,6 mg/potkan) suspendovaný v kvapalnom parafíne. Skúšané zlúčeniny suspendované v 0,3 % roztoku karboxymetylcelulózy sa podávajú orálne raz za deň, počas 7 dní od 14. do 20. dňa po injekcii adjuvans. Meria sa opuch zadných tlapiiek metódou vytlačania vody.

Hodnoty stupňa inhibície opuchu po 18, 21 a 27 dňoch od injekcie adjuvans sú uvedené v tabuľke 2.

Ako vidno z tabuľky 2, zlúčeniny podľa vynálezu vykazujú pozoruhodný inhibičný účinok na adjuvantnú artritídu potkana kmeňa SD. Liečebný účinok trvá dokonca aj po skončení podávania zlúčenín podľa vynálezu.

Tabuľka 2

príklad č.	dávka (mg/kg/deň)	stupeň inhibície opuchu (%)		
		18. deň	21. deň	27. deň
7	25	6	19	33
	50	36	52	50
	100	59	64	64
	12,5	21	36	50
	25	39	45	52
15	50	39	56	58

Test 3

Účinok in vitro na bunky produkujúce protilátky IgM

Izolujú sa bunky sleziny myši BDF₁ tak, že sa slezina jemne rozomelie, produkt sa odstredí a suspenduje v médiu (RPMI-1640 + 10 % FCS). Na platňu s 96 jamkami sa nanesie 50 µl suspenzie slezinových buniek (2 x 10⁷ buniek/ml) a 50 µl suspenzie ovčích erytrocytov. Skúšané zlúčeniny sa rozpustia v dimetylsulfoxide a zriedia sa médiom. Potom sa na platňu s 96 jamkami nanesie 100 µl média obsahujúceho skúšané zlúčeniny. Platňa sa inkubuje pri 37 °C počas 5 dní v inkubátore s atmosférou obsahujúcou 5 % oxidu uhličitého a potom sa Jerneho metódou spočítajú bunky produkujúce protilátku IgM. Výsledky sú uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka 3

Inhibičný účinok in vitro na bunky produkujúce protilátku IgM

Príklad číslo	Koncentrácia (M)	n	IgM-PFC/kultúra stred ± smerodajná odchýlka	Stupeň inhibície (%)
referenčný 15	--	6	82±15	--
	2 x 10 ⁻⁶	6	24±3 *	71
	5 x 10 ⁻⁸	6	31±9 *	62

* p < 0,01 (Dunnettov test)

Zlúčeniny, podľa vynálezu, významne inhibujú in vitro výskyt buniek produkujúcich protilátku IgM proti ovčím erytrocytom.

Test 4

Účinok in vivo na bunky produkujúce protilátku IgM

Myšiam kmeňa BALB/c sa intraperitoneálne vstreknú 5 x 10⁸/0,1 ml ovčích erytrocytov. Skúšaná zlúčenina sa podáva orálne, raz za deň počas 4 dní, po vstreknutí erytrocytov. V deň, ktorý nasleduje po poslednom podaní, sa izolujú slezinové bunky jemným rozdrvením sleziny, odstredenie produktu a suspendovaním buniek v médiu (RPM-1640 + 10 % FCS). Potom sa Jerneho metódou spočítajú bunky produkujúce protilátku IgM. Výsledky sú uvedené v tabuľke 4.

Tabuľka 4

Inhibičný účinok in vivo na bunky produkujúce protilátku IgM

Príklad číslo	Dávka (mg/kg/deň)	n	IgM-PFC/slezina stred ± smerodajná odchýlka	Stupeň inhibície (%)
referenčný 15	--	7	995±55	--
	12,5	7	651±49 *	35

* p < 0,05 (Dunnettov test)

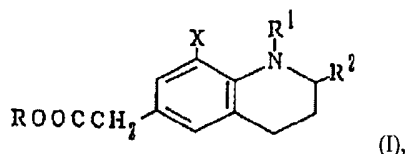
Skúšaná zlúčenina, podľa vynálezu, významne inhibuje in vivo výskyt buniek produkujúcich protilátku IgM proti ovčím erytrocytom.

Priemyselná využiteľnosť

Ako sa uvádza, zlúčeniny, podľa vynálezu, vykazujúce štruktúru zodpovedajúcu všeobecnému vzorcu (I) majú modulačný účinok na imunitnú reakciu spolu s okamžitým terapeutickým účinkom proti modelovému zápalu. Napriek tomu nevykazujú žiadny inhibičný účinok voči cyklooxygenáze. Z tohto dôvodu sa môžu zlúčeniny, podľa vynálezu, stať užitočnými, terapeuticky účinnými činidlami nielen proti reumatoidnej artritíde, ale aj proti rôznym autoimunitným chorobám.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Cyklické deriváty kyseliny aminofenylactovej všeobecného vzorca (I)



kde každý zo symbolov

R a R¹ nezávisle predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu obsahujúcu 1 až 3 atómy uhlíka,

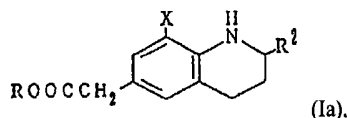
R² predstavuje fenylskupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným až tromi substituentmi, ktorými môžu byť atómy halogénu, metoxyskupiny alebo ich kombinácie; alebo trifluórmetylskupinu a

X predstavuje atóm vodíka; alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; alkoxykupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; kyanoskupinu; tiokyanátoskupinu, trimetylsilyletinylskupinu; fenylskupinu, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, metoxyskupinou, metylskupinou alebo ich kombináciami; karbamoylskupinu; karboxyskupinu; nižšiu alkoxykarboxylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovom zvyšku; acetylskupinu; benzoylskupinu; nitroskupinu; aminoskupinu; alkanoylaminoskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; prípadne substituovanú benzoylaminoskupinu; prípadne substituovanú fenylsulfonlaminoskupinu; alkyltiostupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; alkylsulfonylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; alkylsulfonylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; alebo atóm halogénu, ich optické izoméry a soli.

2. Cyklické deriváty kyseliny aminofenylactovej podľa nároku 1, všeobecného vzorca (I), kde R, R¹ a R² majú

význam uvedený v nároku 1 a X predstavuje atóm vodíka alebo atóm halogénu a ich optické izoméry a ich soli.

3. Spôsob výroby cyklických derivátov kyseliny aminofenyloctovej všeobecného vzorca (Ia)

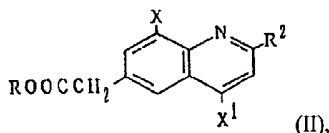


kde R predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu obsahujúcu 1 až 3 atómy uhlíka,

R² predstavuje fenylskupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným až tromi substituentmi, ktorými môžu byť atómy halogénu, metoxyskupiny alebo ich kombinácie; alebo trifluórmetylskupinu a

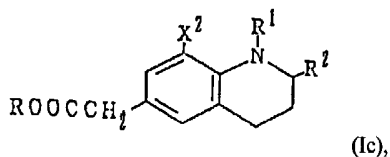
X predstavuje atóm vodíka; alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; alkoxykupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; kyanoskupinu; tiokyanátoskupinu, trimetylsilyletinylskupinu; fenylskupinu, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, metoxyskupinou, metylskupinou alebo ich kombináciami; karbamoylskupinu; karboxyskupinu; alkoxykarbonylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovom zvyšku; acetylskupinu; benzoylskupinu; nitroskupinu; aminoskupinu; alkanoylamínoskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; prípadne substituovanú benzoylamínoskupinu; prípadne substituovanú fenylsulfonylamínoskupinu; alkyltiioskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; alkylsulfinylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; alkylsulfonylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; alebo atóm halogénu,

a ich soli, **v y z n a ň u j ú c i s a t ý m**, že sa hydrogenujú deriváty cholínu všeobecného vzorca (II)



kde R, R² a X majú uvedený význam a X¹ predstavuje atóm vodíka, atóm chlóru alebo atóm brómu.

4. Spôsob výroby cyklických derivátov kyseliny aminofenyloctovej všeobecného vzorca (Ic)



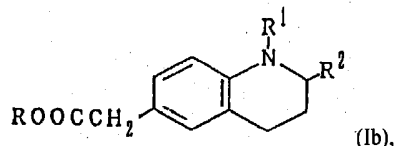
kde každý zo symbolov

R a R¹ nezávisle predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu obsahujúcu 1 až 3 atómy uhlíka,

R² predstavuje fenylskupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným až tromi substituentmi, ktorými môžu byť atómy halogénu, metoxyskupiny alebo ich kombinácie alebo trifluórmetylskupinu a

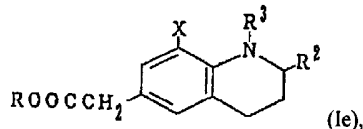
X² predstavuje atóm halogénu,

ich optických izomérov a soli, **v y z n a ň u j ú c i s a t ý m**, že sa cyklické deriváty kyseliny aminofenyloctovej všeobecného vzorca (Ib)



kde R, R¹ a R² majú uvedený význam, nechajú reagovať s halogenačným činidlom, zvoleným zo súboru skladajúceho sa z fluóru, chlóru, brómu, halogénkyseliny, N-halogén-sukcínimidu a chlórového komplexu typu halogénpyridín.

5. Spôsob výroby cyklických derivátov kyseliny aminofenyloctovej všeobecného vzorca (Ie)



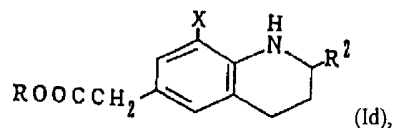
kde R predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu obsahujúcu 1 až 3 atómy uhlíka,

R² predstavuje fenylskupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným až tromi substituentmi, ktorými môžu byť atómy halogénu, metoxyskupiny alebo ich kombinácie; alebo trifluórmetylskupinu a

R³ predstavuje alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka,

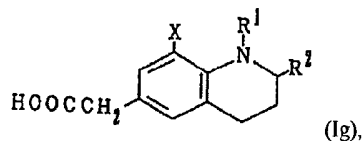
X predstavuje atóm vodíka; alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; alkoxykupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; kyanoskupinu; tiokyanátoskupinu, trimetylsilyletinylskupinu; fenylskupinu, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, metoxyskupinou, metylskupinou alebo ich kombináciami; karbamoylskupinu; karboxyskupinu; alkoxykarbonylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovom zvyšku; acetylskupinu; benzoylskupinu; nitroskupinu; aminoskupinu; alkanoylamínoskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; prípadne substituovanú benzoylamínoskupinu; prípadne substituovanú fenylsulfonylamínoskupinu; alkyltiioskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; alkylsulfinylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; alkylsulfonylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; alebo atóm halogénu,

ich optických izomérov a soli, **v y z n a ň u j ú c i s a t ý m**, že sa cyklické deriváty kyseliny aminofenyloctovej všeobecného vzorca (Id)



kde R, R² a X majú uvedený význam, nechajú reagovať s alkylačným činidlom zvoleným zo súboru skladajúceho sa z halogenovaného alkylsulfátu, alkylsulfátu a alkylesteru aromatickej sulfónovej kyseliny.

6. Spôsob výroby cyklických derivátov kyseliny aminofenyloctovej všeobecného vzorca (Ig)

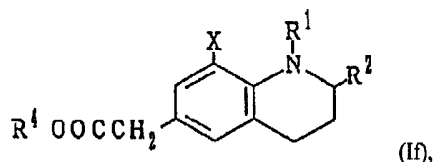


kde R¹ predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu obsahujúcu 1 až 3 atómy uhlíka,

R^2 predstavuje fenyľskupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným až tromi substituentmi, ktorými môžu byť atómy halogénu, metoxyskupiny alebo ich kombinácie; alebo trifluórmetylskupinu a

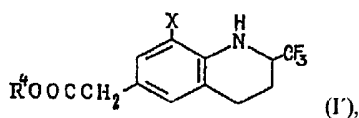
X predstavuje atóm vodíka; alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; alkoxy skupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; kyanoskupinu; tiokyanátoskupinu, trimetylsilyletinylskupinu; fenyľskupinu, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, metoxyskupinou, metylskupinou alebo ich kombináciami; karbamoylskupinu; karboxyskupinu; alkoxykarbonylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovom zvyšku; acetyl-skupinu; benzoylskupinu; nitroskupinu; aminoskupinu; alkanoylaminoskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; prípadne substituovanú benzoylaminoskupinu; prípadne substituovanú fenylsulfonylaminoskupinu; alkyltioksupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; alkylsulfinylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; alebo atóm halogénu,

ich optických izomérov a solí, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa hydrolyzujú cyklické deriváty kyseliny aminofenylactovej všeobecného vzorca (If)



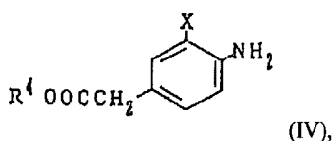
kde R^1 , R^2 a X majú uvedený význam a R^4 predstavuje alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka.

7. Spôsob výroby derivátov kyseliny aminofenylactovej podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I')

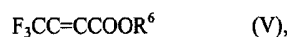


kde R^4 predstavuje alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, X predstavuje atóm vodíka; alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; alkoxy skupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; kyanoskupinu; tiokyanátoskupinu, trimetylsilyletinylskupinu; fenyľskupinu, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, metoxyskupinou, metylskupinou alebo ich kombináciami; karbamoylskupinu; karboxyskupinu; alkoxykarbonylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovom zvyšku; acetyl-skupinu; benzoylskupinu; nitroskupinu; aminoskupinu; alkanoylaminoskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; prípadne substituovanú benzoylaminoskupinu; prípadne substituovanú fenylsulfonylaminoskupinu; alkyltioksupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; alkylsulfinylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; alebo atóm halogénu,

v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa deriváty kyseliny aminofenylactovej všeobecného vzorca (IV)

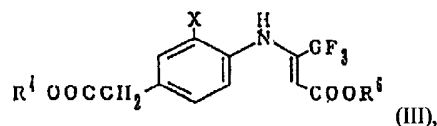


kde R^4 a X majú uvedený význam, nechajú reagovať s esterom kyseliny trifluórmetylpropiolovej všeobecného vzorca (V)

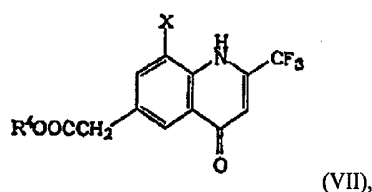


kde

R^6 predstavuje nižšiu alkylskupinu alebo benzylskupinu a za vzniku derivátov kyseliny aminofenylactovej všeobecného vzorca (III)

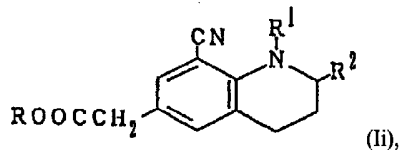


kde R^4 , R^6 a X majú uvedený význam, potom sa deriváty všeobecného vzorca (III) zahrievaním cyklizujú za vzniku zlúčenín všeobecného vzorca (VII)



kde R^4 a X majú uvedený význam, a nakoniec sa zlúčeniny všeobecného vzorca (VII) hydrogenujú za vzniku výsledných zlúčenín všeobecného vzorca (I')

8. Spôsob výroby cyklických derivátov kyseliny aminofenylactovej všeobecného vzorca (Ii)

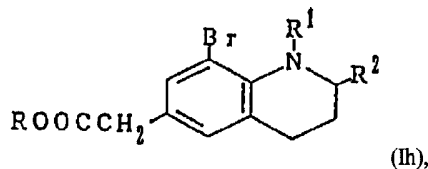


kde každý zo symbolov

R a R^1 nezávisle predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka a

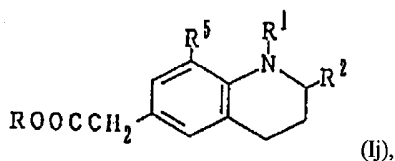
R^2 predstavuje fenyľskupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným až tromi substituentmi, ktorými môžu byť atómy halogénu, metoxyskupiny alebo ich kombinácie; alebo trifluórmetylskupinu a

ich optických izomérov a solí, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa cyklické deriváty kyseliny aminofenylactovej všeobecného vzorca (Ih)



kde R, R^1 a R^2 majú uvedený význam, nechajú reagovať s činidlom schopným zaviesť kyanoskupinu zvoleným zo súboru skladajúceho sa z kyanidu medi, kyanidu draselného a kyanidu sodného.

9. Spôsob výroby cyklických derivátov kyseliny aminofenylactovej všeobecného vzorca (Ij)



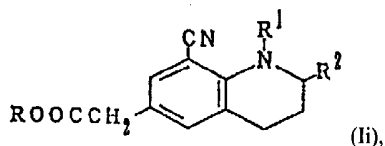
kde každý zo symbolov

R a R¹ nezávisle predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka,

R² predstavuje fenylskupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným až troma substituentmi, ktorými môžu byť atómy halogénu, metoxyskupiny alebo ich kombinácie; alebo trifluórmetylskupinu a

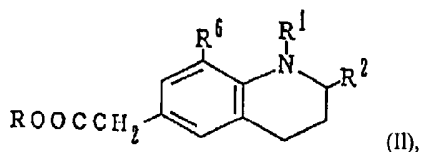
R⁵ predstavuje karbamoylskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovom zvyšku alebo karboxyskupinu,

ich optických izomérov a solí, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa hydrolyzujú cyklické deriváty kyseliny aminofenyloctovej všeobecného vzorca (Ii)



kde R, R¹ a R² majú uvedený význam.

10. Spôsob výroby cyklických derivátov kyseliny aminofenyloctovej všeobecného vzorca (II)



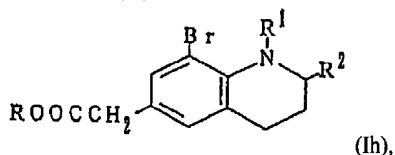
kde každý zo symbolov

R a R¹ nezávisle predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka,

R² predstavuje fenylskupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným až troma substituentmi, ktorými môžu byť atómy halogénu, metoxyskupiny alebo ich kombinácie; alebo trifluórmetylskupinu a

R⁶ predstavuje fenylskupinu, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, metoxyskupinou, metylskupinou alebo ich kombináciami,

ich optických izomérov a solí, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa cyklické deriváty kyseliny aminofenyloctovej všeobecného vzorca (Ih)

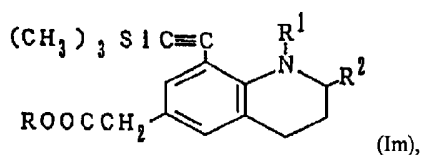


kde R, R¹ a R² majú uvedený význam, nechajú reagovať s derivátmi kyseliny boritej všeobecného vzorca (Ik)



kde R⁶ má uvedený význam, za prítomnosti tetrakis(trifenylofosfín)paládia (0).

11. Spôsob výroby cyklických derivátov kyseliny aminofenyloctovej všeobecného vzorca (Im)

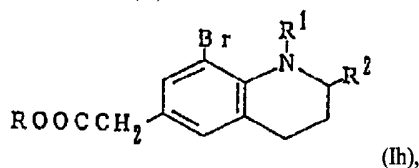


kde každý zo symbolov

R a R¹ nezávisle predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka a

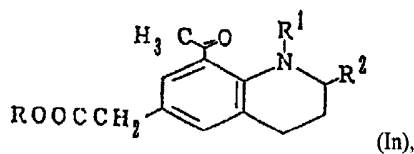
R² predstavuje fenylskupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným až troma substituentmi, ktorými môžu byť atómy halogénu, metoxyskupiny alebo ich kombinácie; alebo trifluórmetylskupinu a

ich optických izomérov a solí, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa cyklické deriváty kyseliny aminofenyloctovej všeobecného vzorca (Ih)



kde R, R¹ a R² majú uvedený význam, nechajú reagovať s trimetylsilylacetylénom.

12. Spôsob výroby cyklických derivátov kyseliny aminofenyloctovej všeobecného vzorca (In)

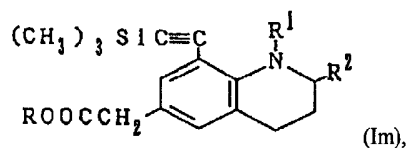


kde každý zo symbolov

R a R¹ nezávisle predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka,

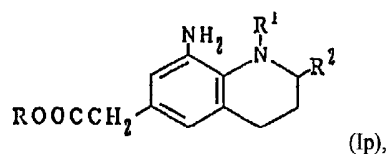
R² predstavuje fenylskupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným až troma substituentmi, ktorými môžu byť atómy halogénu, metoxyskupiny alebo ich kombinácie; alebo trifluórmetylskupinu a

ich optických izomérov a solí, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa hydratujú cyklické deriváty kyseliny aminofenyloctovej všeobecného vzorca (Im)



kde R, R¹ a R² majú uvedený význam.

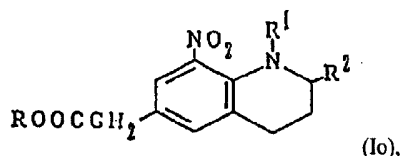
13. Spôsob výroby cyklických derivátov kyseliny aminofenyloctovej všeobecného vzorca (Ip)



kde každý zo symbolov

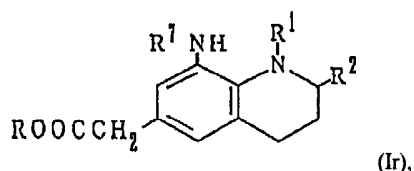
R a R¹ nezávisle predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka,

R^2 predstavuje fenylskupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným až troma substituentmi, ktorými môžu byť atómy halogénu, metoxyskupiny alebo ich kombinácie; alebo trifluórmetylskupinu, ich optických izomérov a solí, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa redukujú cyklické deriváty kyseliny aminofenyloctovej všeobecného vzorca (Io)



kde R , R^1 a R^2 majú uvedený význam.

14. Spôsob výroby cyklických derivátov kyseliny aminofenyloctovej všeobecného vzorca (Ir)



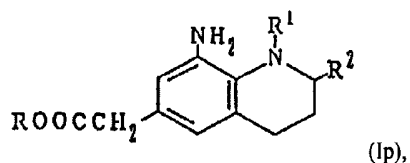
kde každý zo symbolov

R a R^1 nezávisle predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka,

R^2 predstavuje fenylskupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným až troma substituentmi, ktorými môžu byť atómy halogénu, metoxyskupiny alebo ich kombinácie; alebo trifluórmetylskupinu a

R^5 predstavuje alkanoylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, prípadne substituovanú benzoylskupinu, alkylsulfonylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka alebo prípadne substituovanú fenylsulfonylskupinu,

ich optických izomérov a solí, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa cyklické deriváty kyseliny aminofenyloctovej všeobecného vzorca (Ip)

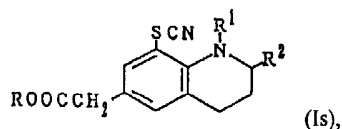


kde R , R^1 a R^2 majú uvedený význam, nechajú reagovať so zlúčeninami všeobecného vzorca (Iq)



kde R^7 má uvedený význam a Y predstavuje atóm halogénu.

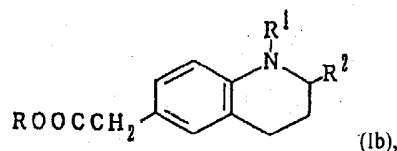
15. Spôsob výroby cyklických derivátov kyseliny aminofenyloctovej všeobecného vzorca (Is)



kde každý zo symbolov

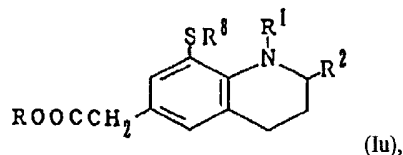
R a R^1 nezávisle predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka,

R^2 predstavuje fenylskupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným až troma substituentmi, ktorými môžu byť atómy halogénu, metoxyskupiny alebo ich kombinácie; alebo trifluórmetylskupinu, ich optických izomérov a solí, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa cyklické deriváty kyseliny aminofenyloctovej všeobecného vzorca (Ib)



kde R , R^1 a R^2 majú uvedený význam, nechajú reagovať s tiokyanátom draselným a brómom.

16. Spôsob výroby cyklických derivátov kyseliny aminofenyloctovej všeobecného vzorca (Iu)

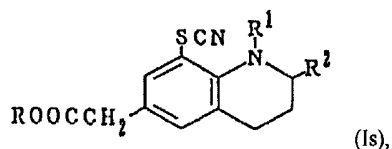


kde každý zo symbolov

R a R^1 nezávisle predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka,

R^2 predstavuje fenylskupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným až troma substituentmi, ktorými môžu byť atómy halogénu, metoxyskupiny alebo ich kombinácie; alebo trifluórmetylskupinu a

R^8 predstavuje alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, ich optických izomérov a solí, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa cyklické deriváty kyseliny aminofenyloctovej všeobecného vzorca (Is)

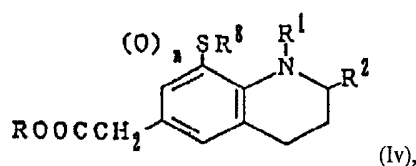


kde R , R^1 a R^2 majú uvedený význam, redukujú a potom nechajú reagovať s alkylhalogenidom všeobecného vzorca (It)



kde R^8 má uvedený význam a Y predstavuje atóm halogénu.

17. Spôsob výroby cyklických derivátov kyseliny aminofenyloctovej všeobecného vzorca (Iv)



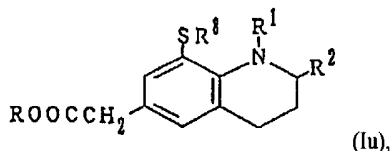
kde každý zo symbolov

R a R^1 nezávisle predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka,

R^2 predstavuje fenylskupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným až troma substituentmi, ktorými môžu byť ató-

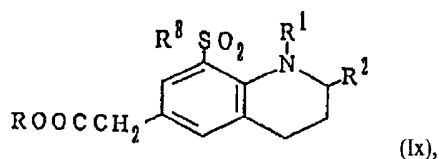
my halogénu, metoxyskupiny alebo ich kombinácie; alebo trifluórmetylskupinu,

R^8 predstavuje alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka a n predstavuje číslo 1 alebo 2 a ich optických izomérov a soli, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že sa cyklické deriváty kyseliny aminofenyloctovej všeobecného vzorca (Iu)



kde R , R^1 , R^2 a R^8 majú uvedený význam, oxidujú.

18. Spôsob výroby cyklických derivátov kyseliny aminofenyloctovej všeobecného vzorca (Ix)

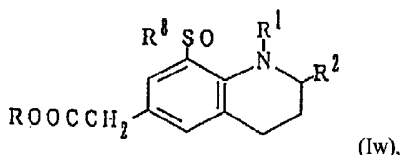


kde každý zo symbolov

R a R^1 nezávisle predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka,

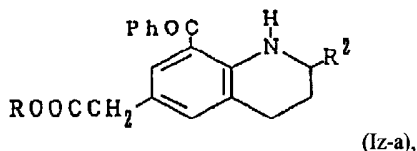
R^2 predstavuje fenylskupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným až troma substituentmi, ktorými môžu byť atómy halogénu, metoxyskupiny alebo ich kombinácie; alebo trifluórmetylskupinu a

R^8 predstavuje alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka a ich optických izomérov a soli, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že sa cyklické deriváty kyseliny aminofenyloctovej všeobecného vzorca (Iw)



kde R , R^1 , R^2 a R^8 majú uvedený význam, oxidujú.

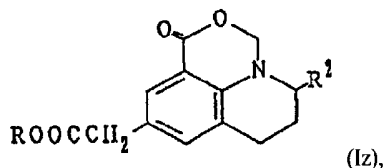
19. Spôsob výroby cyklických derivátov kyseliny aminofenyloctovej všeobecného vzorca (Iz-a)



kde R predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka a

R^2 predstavuje fenylskupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným až troma substituentmi, ktorými môžu byť atómy halogénu, metoxyskupiny alebo ich kombinácie; alebo trifluórmetylskupinu a

ich optických izomérov a soli, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že sa cyklické deriváty kyseliny aminofenyloctovej všeobecného vzorca (Iz)



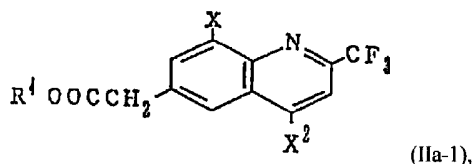
kde R a R^2 majú uvedený význam, nechajú reagovať s fenyllítom.

20. Spôsob podľa nároku 3 na výrobu cyklických derivátov kyseliny aminofenyloctovej podľa nároku 1 všeobecného vzorca (Ia), kde R a R^2 majú význam uvedený v nároku 2 a X predstavuje atóm vodíka alebo atóm fluóru, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že ako východiskový derivát chinolínu sa použije derivát všeobecného vzorca (II), kde R a R^2 majú význam uvedený v nároku 2, X má uvedený význam a X^1 predstavuje atóm vodíka, atóm chlóru alebo atóm brómu.

21. Spôsob podľa nároku 5 na výrobu cyklických derivátov kyseliny aminofenyloctovej všeobecného vzorca (Ie), kde R , R^2 a R^3 majú význam uvedený v nároku 4 a X predstavuje atóm vodíka alebo atóm halogénu, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že ako východiskový cyklický derivát kyseliny aminofenyloctovej sa použije derivát všeobecného vzorca (Id), kde R a R^2 majú význam uvedený v nároku 4 a X má uvedený význam.

22. Spôsob podľa nároku 6 na výrobu cyklických derivátov kyseliny aminofenyloctovej všeobecného vzorca (Ig), kde R^1 a R^2 majú význam uvedený v nároku 5 a X predstavuje atóm vodíka alebo atóm halogénu, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že ako východiskový cyklický derivát kyseliny aminofenyloctovej sa použije derivát všeobecného vzorca (If), kde R^1 , R^2 a R^4 majú význam uvedený v nároku 5 a X má uvedený význam.

23. Deriváty chinolínu všeobecného vzorca (IIa-1)

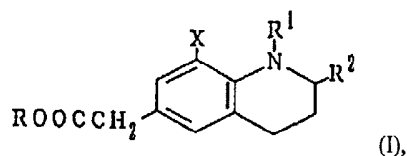


kde R^4 predstavuje alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, X predstavuje atóm vodíka; alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; alkoxykupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; kyanoskupinu; tiokyanátoskupinu; trimetylsilyletylskupinu; fenylskupinu, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, metoxyskupinou, metylskupinou alebo ich kombináciami; karbamoylskupinu; karboxyskupinu; alkoxykarbonylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovom zvyšku; acetylskupinu; benzoylskupinu; nitroskupinu; aminoskupinu; alkanoylamínoskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; prípadne substituovanú benzoylamínoskupinu; prípadne substituovanú fenylsulfonylamínoskupinu; alkyltioskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; alkylsulfonylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; alebo atóm halogénu a

X^2 predstavuje atóm vodíka, atóm chlóru, atóm brómu alebo hydroxyskupinu, a ich soli ako medziprodukty na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1.

24. Farmaceutický prostriedok na liečbu reumatických a autoumnitných chorôb, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že ako účinnú zložku alebo zložky obsahuje aspoň

jeden cyklický derivát kyseliny aminofenyloctovej všeobecného vzorca (I)



kde každý zo symbolov

R a R¹ nezávisle predstavuje atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka,

R² predstavuje fenylskupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným až troma substituentmi, ktorými môžu byť atómy halogénu, metoxyskupiny alebo ich kombinácie; alebo trifluórmetylskupinu a

X predstavuje atóm vodíka; alkylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; alkoxykupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; kyanoskupinu; tiokyanátoskupinu, trimetylsilyletinylskupinu; fenylskupinu, ktorá je prípadne substituovaná atómom halogénu, metoxyskupinou, metylskupinou alebo ich kombináciami; karbamoylskupinu; karboxyskupinu; nižšiu alkoxykarboxylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka v alkoxylovom zvyšku; acetylskupinu; benzoylskupinu; nitroskupinu; aminoskupinu; alkanoylaminoskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; prípadne substituovanú benzoylaminoskupinu; prípadne substituovanú fenylsulfonylaminoskupinu; alkyltioskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; alkylsulfinylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; alkylsulfonylskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka; alebo atóm halogénu,

alebo jeho optický izomér alebo soľ.

25. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 24, v y - z n a č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje aspoň jeden cyklický derivát kyseliny aminofenyloctovej všeobecného vzorca (I), kde R, R¹ a R² majú význam uvedený v nároku 20 a X predstavuje atóm vodíka alebo atóm halogénu, alebo jeho optický izomér alebo soľ.

Koniec dokumentu