

2845/95

KÖZZÉTÉTEL
PÉLDANYKINOLIN SZÁRMAZÉKOK, ELJÁRÁS A SZÁRMAZÉKOK ÉS A VEGYÜLETEK
TARTALMAZÓ KÖZLEMÉNYEK

SYNTEX (U.S.A.) INC., Palo Alto, CA., USA

A bejelentés napja: 1994. 03. 23.

Elsőbbsége: 1993. 03. 31. 08/040,731, US

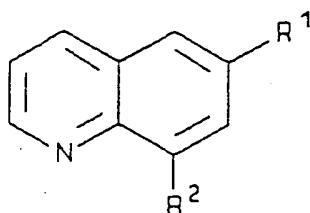
A nemzetközi közzététel száma: WO 94/22852

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US94/03004

73181

KIVONAT

A találmány tárgya az (I) képlet szerinti 6,8-kinolin származékok



(I)

(melyekben R¹ jelentése hidrogénatom; kis szénatomszámú alkilcsoport; cikloalkilcsoport; cikloalkil-oxi-csoport; cikloalkil-amino-csoport; cikloalkil-(kis szénatomszámú alkil)-csoport; kis szénatomszámú alkoxycsoport; formil-csoport; hidroxil-(kis szénatomszámú alkil)-csoport; karboxil-alkil-csoport; adott esetben szubsztituált aril-, aril-oxi-, aril-amino- vagy aril-(kis szénatomszámú alkil)-csoport; adott esetben szubsztituált heterociklus-, heterociklus-oxi-, heterociklus-amino- vagy heterociklus- (kis szénatomszámú alkil)-csoport; és

R² jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport);

valamint ezek gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy N-oxidja, melyek gyulladáscsökkentő szerként, immun-suppresszív szerként, átütemezett idegen szövet kilökődését gátló szerként, graft-versus-host betegség elleni szerként, allergia (pl. asztma, nátha és atopiás bőrgyulladás) elleni szerként, hörgőtágító szerként, autoimmun betegségek elleni szerként vagy fájdalomcsillapítóként alkalmazhatók.

2845/95

EUROPEAI
FELDÁNY

11177

Képviselő:

ADVOPATENT Szabadalmi Iroda

A

KINOLIN SZÁRMAZÉKOK
SYNTEX (U.S.A.) INC., Palo Alto, CA.,
Amerikai Egyesült Államok

Feltalálók:

Wilhelm Robert Stephen, Mountain View, CA.

Fathereee Paul Ross San Francisco, CA.

Chin Ronnie Lipp, Mountain View, CA.

Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1994. 03. 23.

Elsőbbsége: 1993. 03. 31. 08/040,731 Amerikai Egyesült Államok

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US94/03004

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/22852

11177

A találmány tárgya gyulladáscsökkentő szerként, immunszuppresszív szerként, átültetett idegen szövet kilökődését gátló szerként, graft-versus-host betegség elleni szerként, allergia (pl. asztma, nátha és atopiás bőrgyulladás) elleni szerként, hörgőtágító szerként, autoimmun betegségek elleni szerként vagy fájdalomcsillapítóként alkalmazható 6,8-kinolin származékok, azok kiindulási vegyületei, előállításuk, valamint a találmány szerinti vegyületekből készült gyógyszerészeti készítmények.

A ciklusos 3',5'-adenozin-monofoszfát (cAMP) emlősekben különféle celluláris és fiziológiás működéseket befolyásol, mint például a sejtosztódást, az endokrin működést és az immunreakciókat. A cAMP szintjét a foszfodiészteráz enzimek szabályozzák, melyek enzimatikusan inaktiválják a cAMP-t. A foszfodiészterázok öt típusa ismert, melyeket működésük, illetve azon sejttípusok alapján osztályoznak, melyekből izolálásuk történt. A nagy affinitású foszfodiészterázt (PDE III) például humán vérlemezkékből izolálták, és a vérlemezkék összetapadását befolyásolja. A foszfodiészterázok egy másik típusa (PDE IV) különböző szövetekben található, de a humán leukocitákban ez az uralkodó alak: ez az enzim szabályozza a leukocita-aktiválást és az immunreakciókkal és gyulladással kapcsolatos működéseket. E két foszfodiészteráz a nekik megfelelő sejtekben a cAMP celluláris szintjének módosításával fejt ki szabályozó hatását. Illyenformán, a foszfodiészterázok gátlása eljárást biztosít a cAMP által szabályozott mindenféle celluláris és

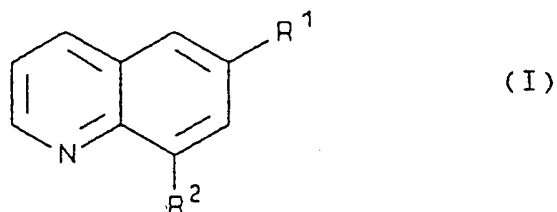
testi működés módosítására.

Ismertek nemspecifikus foszfodiészteráz inhibitorok, melyek a foszfodiészterázok valamennyi vagy sok típusát gátolják (ld: Beavo, J.A. és D.H. Reifsyder, Trends in Pharm. Science, 11, 150-155, 1990; és Nicholson, C.D., R.A.J. Challiss és M. Shahid, Trends in Pharm. Science, 12, 19-27, 1991). Mivel a cAMP az egész szervezetben igen sok működésben játszik szerepet, a nemspecifikus foszfodiészteráz inhibitorok képesek a cAMP által szabályozott valamennyi működés módosítására, s így számos mellékhatásuk miatt kevésbé értékesek.

Felfedeztük, hogy bizonyos, adott esetben szubsztituált 6,8-kinolinok a IV. típusú foszfodiészteráz (PDE IV) hatásos szelektív inhibitorai. Ezek a vegyületek igen alkalmasak minden olyan rendellenesség kezelésére, melyekben a PDE IV szerepet játszik, mint például azon rendellenességek esetében, melyekre a leukociták aktiválása vagy működése jellemző. Ezek a vegyületek gyulladáscsökkentő szerként, immunszuppresszív szerként, átültetett idegen szövet kilökődését gátló szerként, graft-versus-host betegség elleni szerként, allergia (pl. asztma, nátha és atopiás bőrgyulladás) elleni szerként, hörgőtágító szerként, autoimmun betegségek elleni szerként vagy fájdalomcsillapítóként különösen alkalmasak.

A találmány egyik tárgya adott esetben szubsztituált

6,8-kinolinok



melyekben

R¹ jelentése hidrogénatom; kis szénatomszámú alkilcsoport; cikloalkilcsoport; cikloalkil-oxi-csoport; cikloalkil-amino-csoport; cikloalkil-(kis szénatomszámú alkil)-csoport; kis szénatomszámú alkoxics csoport; formil-csoport; hidroxil-(kis szénatomszámú alkil)-csoport; karboxil-alkil-csoport; adott esetben szubsztituált aril-, aril-oxi-, aril-amino- vagy aril-(kis szénatomszámú alkil)-csoport; adott esetben szubsztituált heterociklus-, heterociklus-oxi-, heterociklus-amino- vagy heterociklus-(kis szénatomszámú alkil)-csoport; és

R² jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport); valamint e vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy N-oxidja.

R¹ jelentése előnyösen piridil-metil-, benzil-, cikloalkil-metil- vagy kis szénatomszámú alkilcsoport.

A találmány egy másik tárgya gyógyszerészeti készítmény, amely legalább egy gyógyszerészetileg elfogadható kötőanyaggal együtt egy (I) képlet szerinti vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy N-oxidja gyógyászati lág hatásos mennyiségét tartalmazza.

A találmány további tárgya eljárás egy (I) képlet szerinti vegyület gyulladáscsökkentő szerként, immunszuppresszív szerként, átültetett idegen szövet kilökődését gátló szerként, graft-versus-host betegség elleni szerként, allergia (pl. asztma, nátha és atopiás bőrgyulladás) elleni szerként, hörgőtágító szerként, autoimmun betegségek elleni szerként vagy fájdalomcsillapítóként való alkalmazására, melynek során az ilyen kezelésre rászoruló emlősnek egy (I) képlet szerinti vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy N-oxidja gyógyászatilag hatásos mennyiségét adjuk be.

A találmány további tárgya a fenti állapotok és betegségek kezelése a PDE IV szelektív gátlásával.

A találmány további tárgya készítmények, melyek egy fentebb leírt (I) képlet szerinti vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy N-oxidja gyógyászatilag hatásos mennyiségét és egy gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagot tartalmaznak, és amelyek gyulladás, átültetett idegen szövetkilökődés, graft-versus-host betegség, allergia, autoimmun betegségek vagy egyéb, fájdalommal járó állapotok és betegségek kezelésére alkalmasak.

A találmány további tárgya eljárások az (I) képlet szerinti vegyületek és azok gyógyszerészetileg elfogadható sóinak és N-oxidjainak előállítására.

Az alábbi definíciókat a találmány leírásában alkalmazott különböző kifejezések jelentésének meghatározása érdekében írjuk le.

Az "alkilcsoport" kifejezés 1-20 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú, egyértékű, telített alifás szénhidrogén csoportra vonatkozik.

A "kis szénatomszámú alkilcsoport" kifejezés 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú, egyértékű alkilcsoportra vonatkozik; ilyenek a metil-, etil-, *n*-propil-, izo-propil-, *i*-butil-, *n*-butil- és *t*-butil-csoport.

A "cikloalkilcsoport" kifejezés 3-6 szénatomos, egyértékű izociklusos csoportra vonatkozik, mint pl. a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport, melyek adott esetben egymástól függetlenül például hidroxilcsoporttal, aminocsoporttal, iminocsoporttal, kis szénatomszámú alkilcsoporttal, kis szénatomszámú alkoxilcsoporttal, karboxilcsoporttal, kis szénatomszámú alkoxikarbonil-csoporttal, karbamoilcsoporttal, acilcsoporttal, arilcsoporttal, halogénatommal és/vagy cianocsoporttal lehetnek szubsztituáltak.

A "cikloalkil-oxi-csoport" kifejezés az alapvegyülethez oxicsoponton (-O-) keresztül kapcsolódó cikloalkilcsoportra vonatkozik; ilyen például a ciklopentil-oxi-csoport.

A "cikloalkil-amino-csoport" kifejezés az alapvegyülethez iminocsoporton ($-NH-$) keresztül kapcsolódó cikloalkil-csoportra vonatkozik; ilyen például a ciklopropil-amino-csoport.

A "cikloalkil-(kis szénatomszámú alkil)-csoport" kifejezés az alapvegyülethez kis szénatomszámú alkiléncsoporton keresztül kapcsolódó cikloalkilcsoportra (mint pl. a ciklopropil-metil-, ciklopentil-etil-, ciklopentil-propil- vagy ciklopentil-metil-csoport) vonatkozik.

A "kis szénatomszámú alkiléncsoport" kifejezés 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú, telített biradikális szénhidrogénláncból álló csoportra (mint pl. a metilén- ($-CH_2-$), etilén-, propilén-, izopropilén- és butiléncsoport) vonatkozik,

A "kis szénatomszámú alkoxics csoport" kifejezés az $-O-R'$ csoportra vonatkozik, melyben R' jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport.

A "karbonilcsoport" kifejezés a $-C(O)-$ csoportra vonatkozik.

A "karboxilcsoport" kifejezés a $-C(O)OH$ csoportra vonatkozik.

A "karboxi-alkil-csoport" kifejezés az alkil- $C(O)OH$ csoportra vonatkozik, melyben az alkilgyök 1-8 szénatomos,

egyenes vagy elágazó láncú, egyértékű alkilgyök.

A "kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport" kifejezés a $-C(O)-OR'$ csoportra vonatkozik, melyben R' jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport.

Az "acilcsoport" kifejezés a $-C(O)-R'$ csoportra vonatkozik, melyben R' jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport, például acetil- vagy propionilcsoport; vagy adott esetben szubsztituált fenilcsoport vagy heterociklusos csoport, pl. fenil-acil-csoport.

A "karbamoilcsoport" kifejezés a $-C(O)NR'R$ csoportra vonatkozik, melyben R és R' jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport; például, amennyiben R jelentése hidrogénatom, és R' jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport, úgy a szóban forgó csoport (kis szénatomszámú alkil)-karbamoil-csoport, s amennyiben R és R' jelentése egyaránt kis szénatomszámú alkilcsoport, úgy a szóban forgó csoport di-(kis szénatomszámú alkil)-karbamoil-csoport.

A "halogénatom" kifejezés fluor-, bróm-, klór- és jódatomra vonatkozik.

A "(kis szénatomszámú alkil)-tio-csoport" kifejezés az $R-S-$ csoportra vonatkozik.

A "(kis szénatomszámú alkil)-szulfinil-csoport" kifejezés az $R-S(O)-$ csoportra vonatkozik.

A "(kis szénatomszámú alkil)-szulfonil-csoport" kifejezés az $R-S(O)_2-$ csoportra vonatkozik.

A "(kis szénatomszámú alkoxi)-szulfonil-csoport" kifejezés az $RO-S(O)_2$ csoportra vonatkozik.

A "hidroxil-szulfonil-csoport" kifejezés a $HO-S(O)_2-$ csoportra vonatkozik.

Az "arilcsoport" kifejezés egyértékű, izociklusos aromás csoportra (pl. fenilcsoport) vagy két kondenzált izociklusos gyűrűből álló csoportra (pl. naftilcsoport) vonatkozik, amely adott esetben, egymástól függetlenül hidroxil-csoporttal, tiocsoporttal-, aminocsoporttal, halogénatommal, nitrocsoporttal, kis szénatomszámú alkilcsoporttal, (kis szénatomszámú alkil)-tio-csoporttal, kis szénatomszámú alkoxics csoporttal, mono-(kis szénatomszámú alkil)-amino-csoporttal, di-(kis szénatomszámú alkil)-amino-csoporttal, karboxilcsoporttal, (kis szénatomszámú alkoxi)-karbonil-csoporttal, hidroxil-szulfonil-csoporttal, (kis szénatomszámú alkoxi)-szulfonil-csoporttal, (kis szénatomszámú alkil)-szulfonil-csoporttal, (kis szénatomszámú alkil)-szulfinil-csoporttal, trifluor-metil-csoporttal, cianocsoporttal, tetrazolilcsoporttal, karbamoilcsoporttal, kis szénatomszámú alkil)-karbamoil-csoporttal vagy di-(kis szénatomszámú

alkil)-karbamoil-csoporttal egyszeresen, kétszeresen vagy háromszorosan lehet szubsztituált.

Az "aril-oxi-csoport" kifejezés az alapvegyülethez oxicsoporton keresztül kapcsolódó, fentebb meghatározott arilcsoportra (azaz aril-O- csoportra) vonatkozik.

Az "aril-amino-csoport" kifejezés az alapvegyülethez iminocsoporton keresztül kapcsolódó, fentebb meghatározott arilcsoportra (azaz aril-NH- csoportra) vonatkozik.

Az "aril-(kis szénatomszámú alkil)-csoport" kifejezés az alapvegyülethez kis szénatomszámú alkilén-csoporton (pl. metilén-csoport) keresztül kapcsolódó arilcsoportra (pl. benzil-csoport) vonatkozik.

A "heterociklusos csoport" kifejezés egyértékű, telített, telítetlen vagy aromás ciklusos csoportra vonatkozik, amely legalább egy heteroatomot (mint pl. nitrogén-, oxigén vagy kénatom) vagy azok kombinációját tartalmazza; az ilyen csoportok adott esetben, egymástól függetlenül pl. hidroxil-csoporttal, aminocsoporttal, iminocsoporttal, kis szénatomszámú alkil-csoporttal, kis szénatomszámú alkoxil-csoporttal, karboxil-csoporttal, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoporttal, karbamoil-csoporttal, acil-csoporttal, aril-csoporttal, halogénatommal és/vagy ciano-csoporttal lehetnek szubsztituáltak. A kifejezés azokra az esetekre is vonatkozik, amikor a heterociklusos csoport

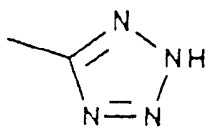
egyik atomja oxidált, mint például az N-oxidok, szulfoxidok, szulfonok vagy oxovegyületek esetében. Az egy vagy több nitrogénatomot vagy kénatomot tartalmazó jellemző heterociklusok például a pirrol, imidazol, imidazolin, imidazolidin, pirazol, pirazin, pirrolidin, pirrolidinon, pirazolidin, piperidin, piperazin, morfolin, piridin, piridon, triazol, oxazol, oxadiazol, tiazol és hasonlóak.

A "heterociklus-oxi-csoport" kifejezés az alapvegyülethez oxicsoponton keresztül kapcsolódó, fentebb meghatározott heterociklusos csoportra (heterociklus-O-) vonatkozik.

A "heterociklus-amino-csoport" kifejezés az alapvegyülethez iminocsoporton keresztül kapcsolódó, fentebb meghatározott heterociklusos csoportra (heterociklus-NH-) vonatkozik.

A "heterociklus-(kis szénatomszámú alkil)-csoport" kifejezés az alapvegyülethez kis szénatomszámú alkilcsoporton (pl. metilén-csoporton (-CH₂-)) keresztül kapcsolódó, fentebb meghatározott heterociklusos csoportra (pl. 4-piridil-metil-csoport) vonatkozik.

A "tetrazolilcsoport" kifejezés az alábbi csoportra vonatkozik:



Az "adott esetben szubsztituált fenilcsoport" kifejezés

fenilcsoportra és egyszeresen, kétszeresen vagy háromszorosan szubsztituált fenilcsoportra vonatkozik, melyben a szubsztituensek kis szénatomszámú alkilcsoport, hidroxilcsoport, tiolcsoport, aminocsoport, halogénatom, nitrocsoport, cianocsoport, kis szénatomszámú alkoxics csoport, (kis szénatomszámú alkil)-tio-csoport, mono-(kis szénatomszámú alkil)-amino-csoport, di-(kis szénatomszámú alkil)-amino-csoport, karboxilcsoport, (kis szénatomszámú alkoxi)-karbonilcsoport, (kis szénatomszámú alkilén)-dioxi-csoport, hidroxil-szulfonil-csoport, (kis szénatomszámú alkoxi)-szulfonil-csoport, (kis szénatomszámú alkil)-szulfinil-csoport, trifluor-metil-csoport, trifluor-metil-oxi-csoport, tetrazolilcsoport, karbamoilcsoport, (kis szénatomszámú alkil)-karbamoil-csoport és di-(kis szénatomszámú alkil)-karbamoil-csoport lehetnek. E kifejezés további példái a 3-klór-fenil-, 3-nitro-fenil-, 4-metoxi-fenil-, 3-ciano-fenil-, 4-trifluor-fenil-, 3-klór-4-fluor-fenil- és 3,4-metilén-dioxil-fenil-csoport.

Az "N-oxid" kifejezés olyan nitrogéntartalmú heterociklusokra vonatkozik, melyekben a gyűrű egyik nitrogénatomja oxidált; pl. a 4-piridil-N-oxid, 3-piridil-N-oxid vagy 2-piridil-N-oxid.

A "hidroxil-(kis szénatomszámú alkil)-csoport kifejezés hidroxilcsoporttal szubsztituált kis szénatomszámú alkilcsoportra vonatkozik; pl. $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ vagy $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$.

A "gyógyszerészetileg elfogadható só" kifejezés bármilyen, szervetlen vagy szerves savból vagy bázisból származó sóra vonatkozik.

A "gyógyszerészetileg elfogadható anion" kifejezés a savaddíciós sók anionjára vonatkozik. A "gyógyszerészetileg elfogadható kation" kifejezés a bázisaddíciós sók kationjára vonatkozik. A sót, aniont és/vagy kationt úgy választjuk ki, hogy biológiailag vagy más módon ne legyen kedvezőtlen hatású. Az anionok szervetlen savakból, mint például sósavból, hidrogén-bromidból, kénsavból (szulfát és hidrogén-szulfát sók), salétromsavból, foszforsavból és hasonlókból, valamint szerves savakból, mint például ecetsavból, propionsavból, glikolsavból, piroszőlősavból, oxálsavból, almasavból, malonsavból, borostyánkősavból, maleinsavból, fumársavból, borkősavból, citromsavból, benzoésavból, fahéjsavból, mandulasavból, metán-szulfonsavból, etán-szulfonsavból, szalicílsavból, p-toluol-szulfonsavból és hasonlókból származnak. A kationok bázisokból, mint pl. alkáliföldfém-hidroxidokból, köztük kalcium-hidroxidból, kálium-hidroxidból, nátrium-hidroxidból, lítium-hidroxidból és hasonlókból származnak.

Az "átültetett idegen szövet kilökődése" kifejezés egy emlős immunrendszere által egy azonos fajba tartozó másik emlősből származó hisztóinkompatibilis szövet átülete után beindított immunreakcióra vonatkozik, ami a recipiensben az átültetett szövet károsodását eredményezi.

A "graft-versus-host betegség" kifejezés az átültetett szövetből, elsősorban átültetett csontvelőszövetből kiinduló immunreakcióra vonatkozik, ami a gazdaszövet ellen irányulva a gazdában szövetkárosodást okoz.

Az itt használt "autoimmun betegség" kifejezés olyan rendellenességekre vonatkozik, melyekben egy emlős immunrendszere humorális vagy celluláris immunreakciót indít az emlős saját szövele vagy olyan antigén hatású anyagok ellen, amelyek valójában nem ártalmasak az emlősre, miáltal a gazdában szövetkárosodást okoz. Az ilyen rendellenességek példái (nem kizárólagosan) a szisztémás lupus erythematosus, a rheumatoid arthritis és az I. típusú cukorbetegség.

Egy állapot és/vagy betegség "kezelése" emlősben kifejezés

- (i) az állapot vagy betegség megelőzését, vagyis a betegség mindenféle klinikai tünete kialakulásának megakadályozását;
 - (ii) az állapot vagy betegség gátlását, vagyis a klinikai tünetek kialakulásának vagy előrehaladásának megfékezését;
- és/vagy
- (iii) az állapot vagy betegség enyhítését, vagyis a klinikai tünetek visszafejlődésének elősegítését jelenti.

A találmányban kezelt betegségek közé tartoznak a gyulladás, fájdalom, lázas állapot, autoimmun betegség, átültetett idegen szövet kilökődés, graft-versus-host betegség, allergiás betegségek és az uveitis.

Az itt használt "gyógyászatiilag hatásos mennyiség" kifejezés egy (I) képlet szerinti vegyület azon mennyiségére vonatkozik, amely egy erre rászoruló emlősnek adva gyulladáscsökkentő szerként, immunszuppresszív szerként, átültetett idegen szövet kilökődését gátló szerként, graft-versus-host betegség elleni szerként, autoimmun betegség elleni szerként vagy fájdalomcsillapítóként elegendő a fentebb meghatározott kezelés elvégzéséhez. A "gyógyászatiilag hatásos mennyiség" nagysága a vegyülettől, az állapottól vagy betegségtől és annak súlyosságától, valamint a kezelt emlőstől függően változik, de a szakember tudása és e leírás alapján könnyen meghatározhatja.

A találmány leírásában használt "kellő mennyiség" kifejezés egy adott feladat (pl. egy oldat kívánt térfogatra (pl. 100 ml-re) történő kiegészítése) megvalósításához szükséges mennyiség hozzáadását jelenti.

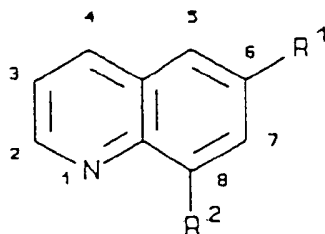
A találmány leírásában használt "op." kifejezés az olvadáspontot jelenti; a hőmérséklet adatokat Celsius-fokban ($^{\circ}\text{C}$) adjuk meg.

Hacsak másképpen nem jelezzük, a találmányban leírt reakciókat légköri nyomáson kb. -78°C -tól kb. 150°C -ig terjedő hőmérséklet-tartományban, előnyösebben kb. 10°C -tól kb. 50°C -ig terjedő hőmérsékleten, legelőnyösebben kb. szobahőmérsékleten (vagy "környezeti" hőmérsékleten), például kb. 20°C -on végezzük. Hacsak másképpen nem

jelezzük, a megadott reakcióidők és reakcióhőmérsékletek közelítő értékek, pl. "a 8-24 órán keresztül 10-100 °C-on végzett reakció" azt jelenti, hogy a reakciót kb. 10 °C és kb. 100 °C közötti hőmérsékleten kb. 8 órától kb. 24 óráig terjedő időtartamban végezzük.

A találmányban leírt vegyületek és intermedierek izolálását és tisztítását kívánt esetben bármely alkalmas elválasztási vagy tisztítási eljárással megvalósíthatjuk, mint például szűréssel, extrahálással, kristályosítással, oszlop-kromatográfiával, preparatív nagynyomású folyadék-kromatográfiával (preparatív HPLC), vékonyréteg-kromatográfiával vagy vastagréteg-kromatográfiával vagy ezen eljárások kombinációjával. Az alkalmas specifikus elválasztási és izolálási eljárásokat az alábbi példákkal kapcsolatban írjuk le; alkalmazhatók azonban egyéb egyenértékű elválasztási és izolálási módszerek is.

A találmány szerinti vegyületek elnevezéséhez az alábbi számozást és nevezéktant alkalmazzuk.



Például, azon (I) képlet szerinti vegyület, melyben R¹ jelentése 4-piridil-metil-csoport, R² jelentése pedig 3-klór-4-fluor-fenil-csoport, 6-(4-piridil-metil)-8-(3-klór-

4-fluor-fenil)-kinolinnak nevezhető.

Azon (I) képlet szerinti vegyület, melyben R^1 jelentése izopropilcsoport, R^2 jelentése pedig 4-klór-fenil-csoport, 6-(izopropil)-8-(4-klór-fenil)-kinolinnak nevezhető.

Az (I) képlet szerinti vegyületek szintézise

A reakcióvázlatokban R^1 és R^2 jelentése megegyezik a fentebb meghatározottakkal.

Az [A] reakcióvázlatban a 6,8-(diszubsztituált)-kinolinok, vagyis az (I) képlet szerinti vegyületek előállítását mutatjuk be.

Az [A-1] reakcióvázlatban a (3a) képlet szerinti intermedierek előállítását mutatjuk be, amelyek az [A] reakcióvázlatban bemutatott reakciókat követve azon (I) képlet szerinti vegyületekké alakíthatók, melyekben R^1 jelentése cikloalkil-metil-, aril-metil- vagy heterociklus-metil-csoport.

A [B] reakcióvázlatban a 6,8-(diszubsztituált)-kinolinok, vagyis az (I) képlet szerinti vegyületek egy másik előállítási módját mutatjuk be, melynek során az [A] reakcióvázlatban feltüntetett két utolsó lépést fordított sorrendben végezzük.

A [B-1] reakcióvázlatban a 6,8-(diszubsztituált)-kinolinok, vagyis az (I) képlet szerinti vegyületek egy másik, 8-ZnCl-kinolin intermediéren keresztül végzett előállítási módját mutatjuk be.

A [B-2] reakcióvázlatban a 6-szubsztituált-8-halogén-kinolinok, nevezetesen azon (5) képlet szerinti vegyületek előállítását mutatjuk be, melyekben X jelentése halogénatom és R^1 jelentése cikloalkil-amino-metil-, aril-amino-metil-, heterociklus-amino-metil- vagy heterociklus-metil-csoport (azaz amelyben a metiléncsoport egy heterociklusos csoport nitrogénatomjához kapcsolódik).

A [B-3] reakcióvázlatban a 6,8-diszubsztituált-kinolinok, nevezetesen azon (I) képlet szerinti vegyületek előállítását mutatjuk be, melyekben R^1 jelentése cikloalkil-oxi-, aril-oxi- vagy heterociklus-oxi-csoport.

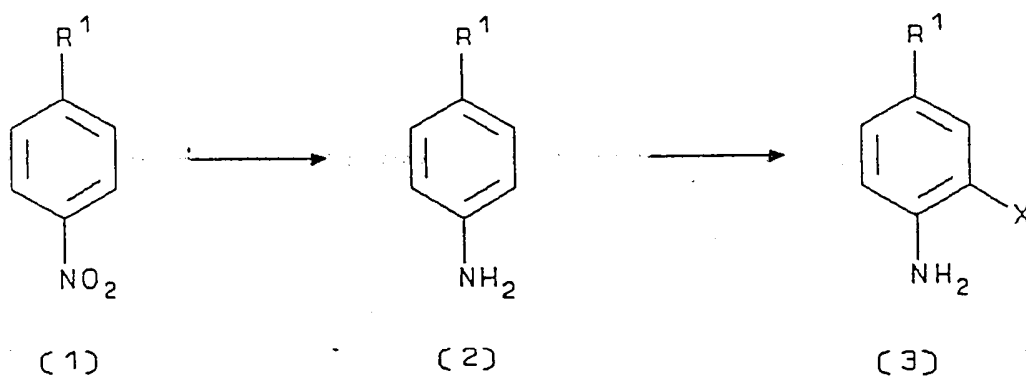
A [C] reakcióvázlatban a 6-[(kis szénatomszámú alkil)-(hidroxi)-metil]-8-kinolinok és a 6-formil-8-kinolinok, vagyis azon (I) képlet szerinti vegyületek előállítását mutatjuk be, melyekben R^1 jelentése formilcsoport vagy (kis szénatomszámú alkil)-(hidroxi)-metil-csoport.

A [C-1] és [C-2] reakcióvázlatban a 6,8-diszubsztituált-kinolinok, nevezetesen azon (I) képlet szerinti vegyületek alternatív előállítási módját mutatjuk be, melyekben R^1 jelentése alkil-, cikloalkil-metil-, cikloalkenil-metil-,

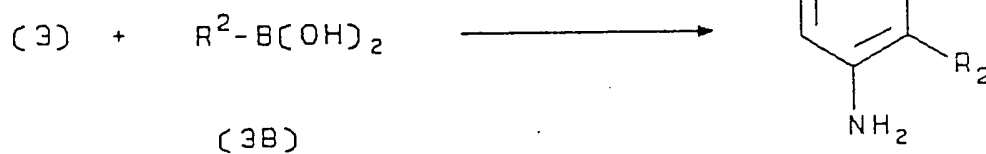
aril-metil- vagy heterociklus-metil-csoport.

A [C-3] reakcióvázlatban a 6,8-diszubsztituált-kinolinok, nevezetesen azon (I) képlet szerinti vegyületek alternatív előállítási módját mutatjuk be, melyekben R^1 jelentése mono- vagy di-alkil-amino-metil-, cikloalkil-amino-metil-, aril-amino-metil-, heterociklus-amino-metil- vagy heterociklus-metil-csoport (azaz amelyben a metilén-csoport egy heterociklusos csoport nitrogénatomjához kapcsolódik).

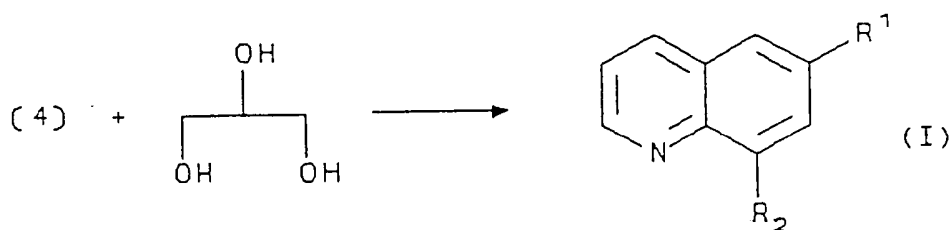
[A] reakcióvázlat



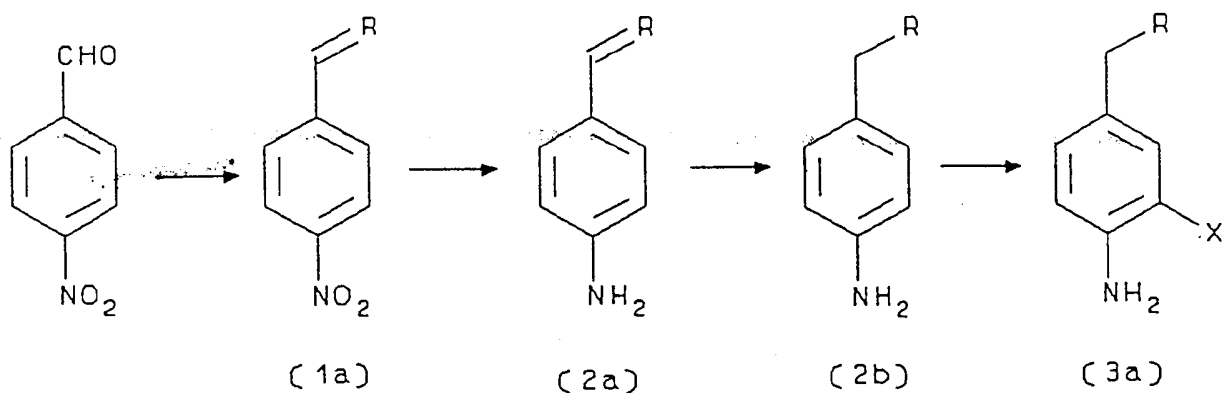
(melyben X jelentése
klór-, bróm- vagy
jódatom)



(melyben R^2 jelentése adott
esetben szubsztituált fenilcsoport)



[A-1] reakcióvázlat



[R jelentése alkil-, cikloalkil-
 aril-(kis szénatomszámú alkil)-
 vagy heterociklus-(kis szénatom-
 számú alkil)-csoport]

(melyben X
 jelentése
 klór-, bróm-
 vagy jódatom)

Kiindulási anyagok

A reakcióvázlatokban feltüntetett (1) képlet szerinti vegyület (vagyis az adott esetben 4-es helyen szubsztituált nitro-benzol) és (2) képlet szerinti vegyület (vagyis az adott esetben 4-es helyen szubsztituált anilin) a az Aldrich Chemicals Co., Inc.-től, a Fluka Chemical Corporation-től, a Lancaster Synthesis Ltd.-től, a Karl Industries-től, a Maybridge Chemical Co.Ltd.-től vagy a Tokyo Kasai International-től szerezhető be. A (3B) képlet szerinti vegyületek, vagyis az adott esetben szubsztituált benzol-bórsav a Lancaster Synthesis Ltd.-től szerezhető be, vagy másképpen az Organic Synthesis 4. kötetében leírt eljárást követve állítható elő. A kereskedelmileg nem beszerezhető

vegyületeket a szakember például az alábbi forrásokban leírt eljárások alapján állíthatja elő: "Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis", 1-15. kötet, John Wiley and Sons, 1991; "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds", 1-5. kötet és függelékek, Elservier Science Publishers, 1989; és "Organic Reactions", 1-40. kötet, John Wiley and Sons, 1991.

A (2) képlet szerinti vegyületek előállítása

Egy adott esetben szubsztituált *p*-nitro-benzolt kb. 5 mólegyenérték redukálószerrel (mint az $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, Fe/ecetsav vagy palládiumozott szén/ H_2 , előnyösen $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) oldószerben, például etanolban vagy etil-acetátban, előnyösen etanolban elegyítünk. Az oldatot melegítjük, melynek során a hőmérséklet és a melegítés ideje az alkalmazott reagenstől és oldószertől függően változik; például etanol és $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ alkalmazása esetén az oldatot körülbelül 50-90 °C-on, előnyösen kb. 70 °C-on körülbelül 1-3 órán keresztül, előnyösen kb. 2 órán át melegítjük. A reakció előrehaladását TLC-vel (vékonyréteg-kromatográfia) követjük nyomon. Amikor a reakció lényegében teljesen lejátszódott, a terméket hagyományos módszerekkel izoláljuk és tisztítjuk, miáltal a kívánt, adott esetben szubsztituált *p*-amino-benzol vegyületet, azaz egy (2) képlet szerinti vegyületet kapunk.

A (3) képlet szerinti vegyületek előállítása

Egy (2) képlet szerinti, adott esetben szubsztituált *p*-amino-benzol vegyület oldószerben, előnyösen DMF-ben készített oldatához oldószerben, előnyösen DMF-ben oldva részletekben 1 mólegyenérték halogénező szert, például N-bróm-szukcinimidet (NBS) vagy N-klór-szukcinimidet (NCS), előnyösen N-bróm-szukcinimidet adunk. A reakcióelegyet körülbelül szobahőmérsékleten kb. 1-5 órán keresztül, előnyösen kb. 3 órán át keverjük. Ha a reakció lényegében teljesen lejátszódott (amit TLC-vel határozzuk meg), a terméket hagyományos módszerekkel izoláljuk és tisztítjuk, miáltal a kívánt, adott esetben szubsztituált *p*-amino-*m*-halogén-benzol vegyületet, azaz egy (3) képlet szerinti vegyületet kapunk.

A (4) képlet szerinti vegyületek előállítása

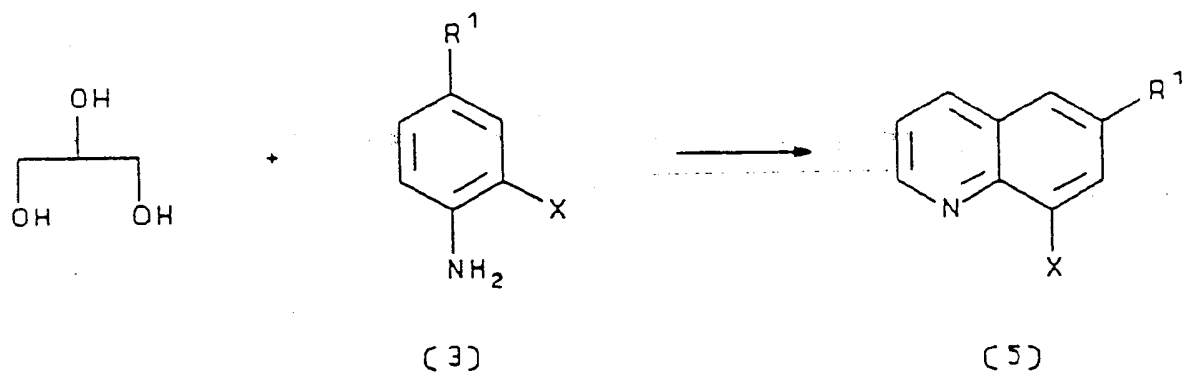
Egy (3) képlet szerinti, adott esetben szubsztituált *p*-amino-*m*-halogén-benzol vegyületet kb. 1-5 mólegyenérték, előnyösen kb. 2 mólegyenérték adott esetben szubsztituált (3B) képlet szerinti benzol-bórsavval (melyben R² jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport), 2M Na₂CO₃ oldattal (kb. 4 mólegyenérték), metanollal vagy etanollal, előnyösen etanollal és benzollal vagy toluollal, előnyösen benzollal elegyítünk. Ehhez az oldathoz kb. 0,01-0,1 mólegyenérték, előnyösen kb. 0,035 mólegyenérték palládium-tetrakisz-trifenil-foszfint adunk. A reakcióelegyet

körülbelül refluxálási hőmérsékleten körülbelül 3-9 órán keresztül, előnyösen kb. 6 órán át melegítjük. Amikor a reakció lényegében teljesen lejátszódott (amit TLC-vel határozzuk meg), a terméket hagyományos módszerekkel izoláljuk és tisztítjuk, miáltal a kívánt, adott esetben szubsztituált *p*-amino-*m*-aril-benzol vegyületet, azaz egy (4) képlet szerinti vegyületet kapunk.

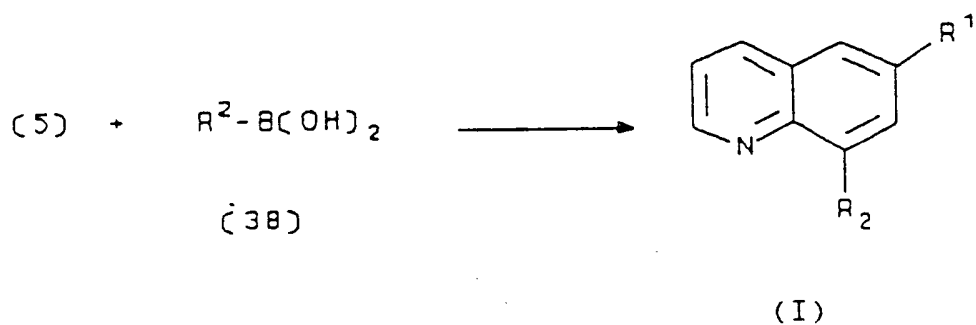
Az (I) képlet szerinti vegyületek előállítás

Egy (4) képlet szerinti, adott esetben szubsztituált *p*-amino-*m*-aril-benzol vegyületet inert atmoszféra alatt körülbelül 1 mólegyenérték oxidálószerrel, mint például vas(III)-oxiddal, *m*-nitrobenzol-szulfonsavval, nitrobenzollal, vas(II)-szulfát-(heptahidrát)/nitrobenzollal vagy arzén-pentoxiddal, előnyösen arzén-pentoxiddal és 3 mólegyenérték glicerinnel elegyítünk. Az elegyet kb. 75-125 °C-on, előnyösen kb. 100 °C-on kb. 15-45 percig, előnyösen kb. 30 percig melegítjük, majd az elegyhez részletekben kb. 12 mólegyenérték koncentrált savat (előnyösen tömény kénsavat) adunk, és az elegyet kb. 100-200 °C-on, előnyösen 150 °C-on kb. 1-3 órán keresztül, előnyösen kb. 2 óráig melegítjük. A reakció előrehaladását TLC-vel (hexán/etil-acetát elegy, 9:1) követjük nyomon, majd amikor a reakció lényegében teljesen lejátszódott, a terméket hagyományos módszerekkel izoláljuk és tisztítjuk, miáltal a kívánt, 6-os helyen adott esetben szubsztituált 8-aril-kinolin vegyületet (egy (I) képlet szerinti vegyület) kapjuk.

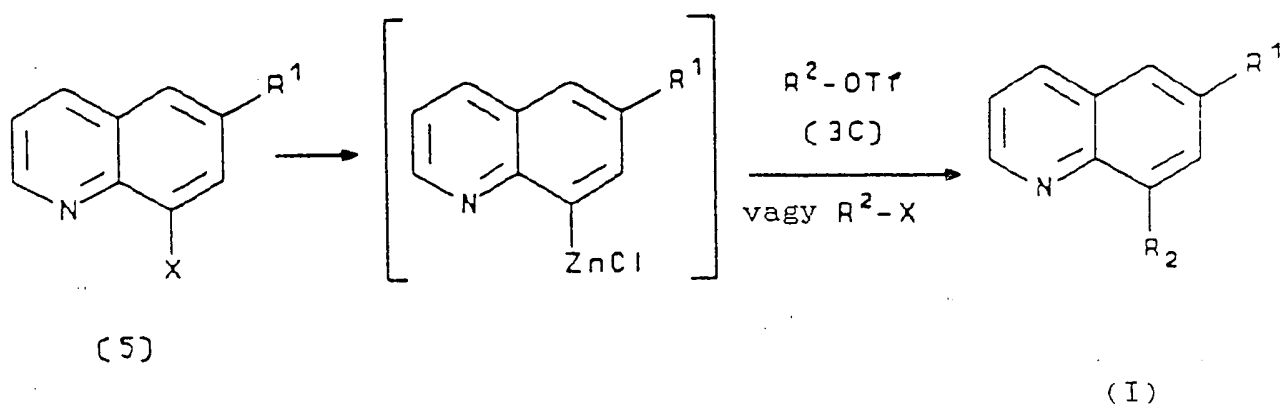
[B] reakcióvázlat



(melyben X jelentése
klór-, bróm vagy jódatom)



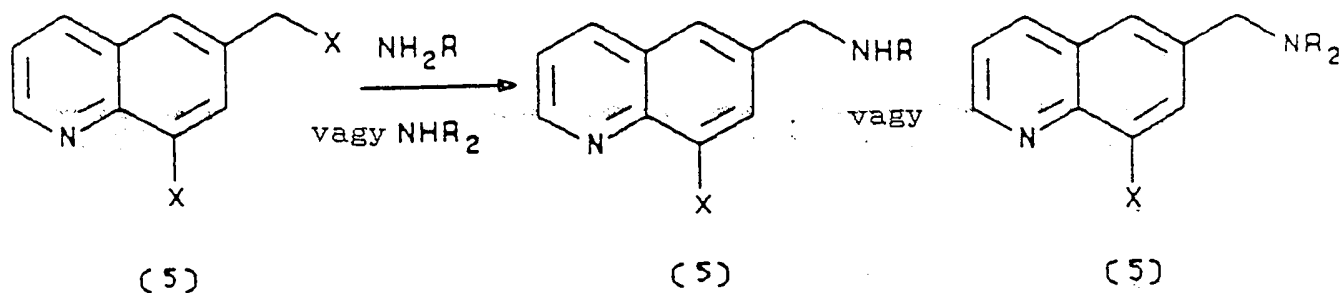
[B-1] reakcióvázlat



(X jelentése klór-,
bróm- vagy jódatom)

(R² jelentése adott
esetben szubsztituált fenilcsoport)

[B-2] reakcióvázlat

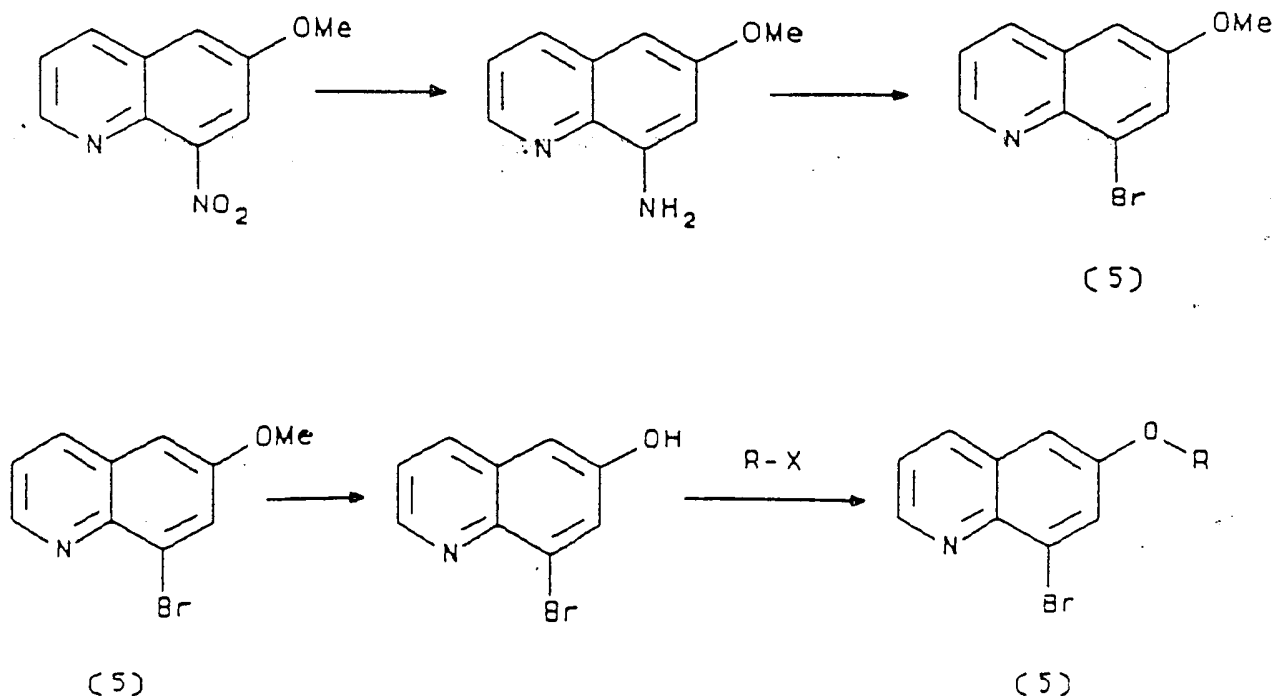


(X jelentése
klór-, bróm-
vagy jódatom)

(R jelentése kis szén-
atomszámú alkil-,
cikloalkil-, aril- v.
heterociklusos csoport)

(R₂ jelentése
egymástól füg-
getlenül kis
szénatomszámú
alkil- v. arilcsop.;
v. NR₂ = hetero-
ciklusos csop.)

[B-3] reakcióvázlat



(R jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport, cikloalkil-, aril- vagy heterocilusos csoport; és X jelentése klór-, bróm- vagy jódatom)

Az (5) képlet szerinti vegyületek előállítása

Egy adott esetben szubsztituált *p*-amino-*m*-halogén-benzol vegyületet ((3) képlet) inert atmoszféra alatt kb. 1 mólegyenérték arzén-pentoxiddal és kb. 3 mólegyenérték glicerinnel elegyítünk. Az elegyet kb. 75-125 °C-on, előnyösen kb. 100 °C-on kb. 15-45 percig, előnyösen kb. 30 percig melegítjük. Az elegyhez részletekben kb. 12

mólegyenérték koncentrált savat (előnyösen tömény kénsavat) adunk, és az elegyet kb. 100-200 °C-on, előnyösen 150 °C-on kb. 1-3 órán keresztül, előnyösen kb. 2 óráig melegítjük. Amikor a reakció lényegében teljesen lejátszódott (amit TLC-vel állapítunk meg), a terméket hagyományos módszerekkel izoláljuk és tisztítjuk, miáltal a kívánt, 6-os helyzetben adott esetben szubsztituált 8-halogén-kinolin vegyületet (egy (5) képlet szerinti vegyület) kapjuk.

A (3B) képlet szerinti vegyületek előállítás

Körülbelül 2 mólegyenérték trimetil-borátot apoláros oldószerben (mint pl. dietil-éterben vagy tetrahidrofuranban, előnyösen dietil-éterben) feloldunk, s az oldatot kb. -50 °C és -80 °C közötti hőmérsékletre, előnyösen kb -65 °C-ra hűtjük.

Az oldathoz részletekben (pl. csepegtetve) 20 perc/mólegyenérték időtartamban adott esetben szubsztituált fenil-Grignard reagenst adunk. Az elegyet ezután kb. -50 °C és -80 °C közötti hőmérsékleten kb. 15-45 percig, előnyösen 30 percig keverjük. Az elegyet hagyjuk kb. -10 °C és 10 °C közötti hőmérsékletre, előnyösen 0 °C-ra melegedni, majd kb. 1 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyhez vizet adunk, majd további kb. egy órán keresztül keverjük. A szerves fázist eltávolítjuk, és a maradékot extraháljuk (pl. háromszor etil-acetáttal).

A szerves fázisokat összekeverjük, és szárítóanyagon (pl. magnézium-szulfáton) szárítjuk. Az oldatot bekonzentráljuk, hexánt adunk hozzá, s kb. egy óráig keverjük, míg könnyen folyó szuszpenzió nem képződik. A szuszpenziót leszűrjük és levegőn szárítjuk. A képződött, adott esetben szubsztituált benzol-bórsavat (egy (3B) képlet szerinti vegyület) a következő lépésben használjuk fel.

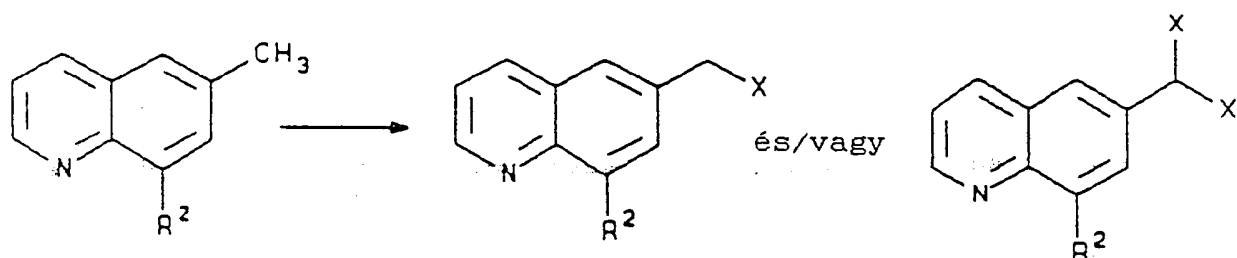
A (3C) képlet szerinti vegyületek előállítása

Egy adott esetben szubsztituált fenolt aprotikus oldószerben (mint például diklór-metánban vagy THF-ben, előnyösen diklór-metánban) oldunk, az oldatot 0 °C-ra hűtjük, majd kb. 5 mólegyenérték trietil-amint, majd nitrogéngáz alatt adagolótölcséren keresztül 15-60 percen, előnyösen 30 percen át kb. 1,5 mólegyenérték trifluor-metánszulfonsav-anhidridet adunk hozzá. Az oldatot telített NaHCO₃ oldatba öntjük, és aprotikus oldószerrel, mint például diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist vízzel (kétszer) és sóoldattal (100 ml) mossuk, szárítóanyagon (pl. magnézium-szulfát) szárítjuk, leszűrjük és bekonzentráljuk. 10-50 %-os előnyösen 20 %-os etil-acetát/hexán elegy alkalmazásával végzett "flash" kromatográfiával csekély mértékben szennyezett barna olajat kapunk, melyet vákuum alatt desztillálva sárga folyadékként a trifluor-metánszulfonil-oxi-származékot (triflát) kapjuk.

Az (I) képlet szerinti vegyületek előállítása

Egy (5) képlet szerinti, 6-os helyen adott esetben szubsztituált 8-halogén-kinolin vegyületet kb. 2 mólegyenérték (3B) képlet szerinti, adott esetben szubsztituált benzol-bórsavval, 2 M Na_2CO_3 oldattal (kb. 4 mólegyenérték), metanollal és benzollal elegyítünk. A kapott oldathoz kb. 0,1 mólegyenérték palládium-tetrakisz-trifenil-foszfint adunk. A reakcióelegyet kb. reflux hőmérsékleten kb. 3-9 órán át, előnyösen kb. 6 óráig melegítjük. A reakció előrehaladását TLC-vel követjük nyomon. A reakció teljes lejátszódása után az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, és az oldószereket eltávolítjuk. A maradékhoz kb. 40 ml/mólegyenérték etil-acetátot adunk, és szárítóanyagon (pl. magnézium-szulfáton) szárítjuk. A terméket kromatográfiával, előnyösen vékonyréteg-kromatográfiával izoláljuk, miáltal a kívánt (I) képlet szerinti, 6-os helyen adott esetben szubsztituált 8-aril-kinolin vegyületet kapjuk.

[C] reakcióvázlat

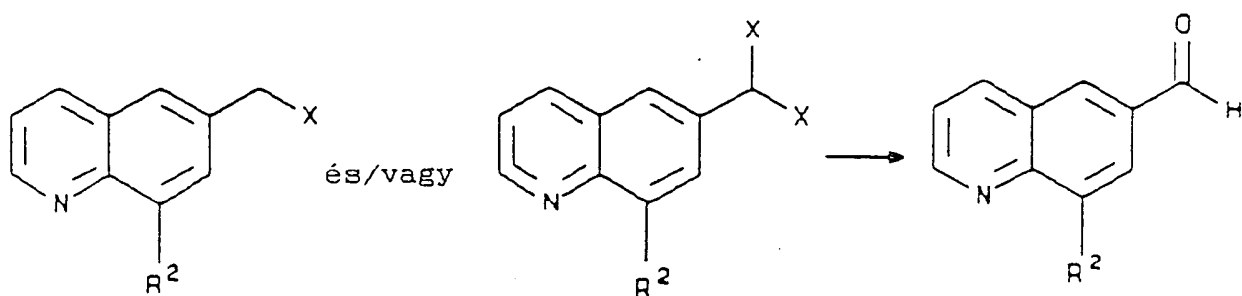


(I) képlet

(melyben R^2 jelentése
adott esetben szubsztituált
fenilcsoport)

(I) képlet

(melyben X jelentése klór-,
bróm- vagy jódatom)



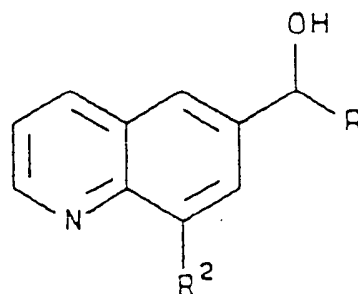
(I) képlet

(melyben X jelentése
klór-, bróm- vagy jódatom)

(I) képlet

(melyben R^1 =
formilcsoport)

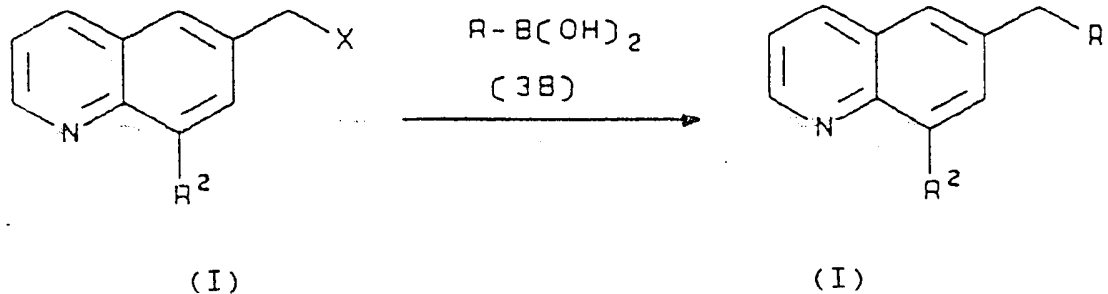
(I) képlet
(melyben R^1 = formilcsoport.)



(I) képlet

(melyben R^1 = $-\text{C}(\text{OH})-\text{R}$, és
 R = kis szénatomszámú alkilcsoport.)

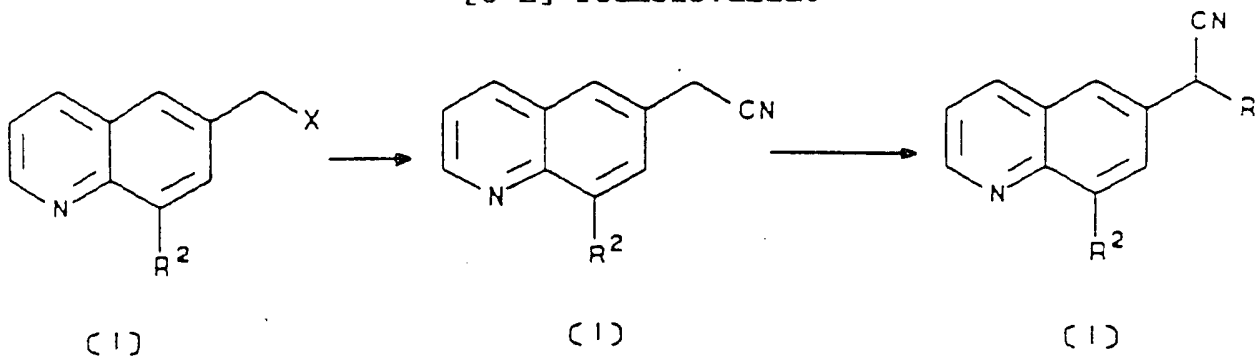
[C-1] reakcióvázlat



(melyben X jelentése klór-,
bróm- vagy jódatom)

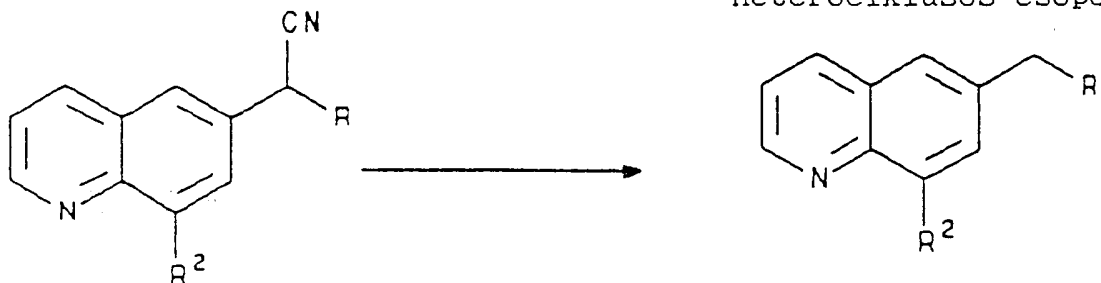
(melyben R jelentése ciklo-
alkenil-, aril- vagy hetero-
ciklusos csoport)

[C-2] reakcióvázlat



(X jelentése klór-,
bróm- vagy jódatom)

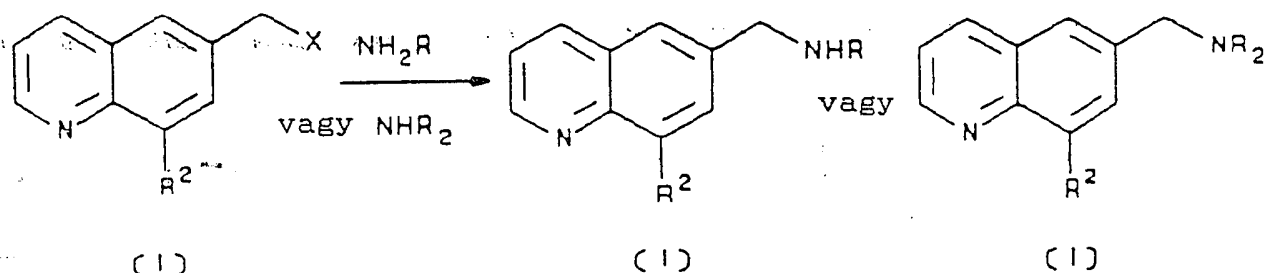
(melyben R jelentése
alkil-, cikloalkil- v.
heterociklusos csoport)



(melyben R² jelentése adott
esetben szubsztituált fenilcsoport)

(R = alkil-, cikloalkil-
v. heterociklusos csoport)

[C-3] reakcióvázlat



(X = klór- v.
brómatom)

(R = kis szénatomszámú
alkilcsoport, cikloalkil-
aril- vagy heterociklusos
csoport)

(R₂ = egymástól
függetlenül, kis
szénatomszámú
alkil- vagy aril-
csoport, v. NR₂ =
heterociklusos csop.)

(I) képlet szerinti vegyületek előállítása, melyekben R¹
jelentése -CH₂-X és/vagy -CH-X₂

Egy 6-metil-8-(adott esetben szubsztituált)-fenil-kinolint (azaz egy olyan, az [A] vagy [B] reakcióvázlatban bemutatott eljárás szerint előállított (I) képlet szerinti vegyületet, melyben R¹ jelentése metilcsoport) oldószerben, mint például szén-tetrakloridban oldunk, és refluxálással melegítünk. A refluxáló oldathoz kb. 1 mólegyenérték halogénező szert, mint például N-bróm-szukcinamidot (NBS) vagy N-klór-szukcinamidot (NCS), előnyösen N-bróm-szukcinamidot és kb. 0,2 mólegyenérték 2,2'-azo-bisz-(2-metil-propionitrilt) adunk. A reakcióelegyet adott esetben kb. 30-90 percig, előnyösen kb. 1 óráig fény hatásának tesszük ki (pl. 250 W-

os izzóval). A reakcióelegyet ezután kb. 1-3 órán keresztül, előnyösen kb. 2 órán át keverjük. A reakció előrehaladását TLC-vel követjük nyomon. Miután a kiindulási anyag több, mint kb. 90 %-a átalakult, a reakcióelegyet kb. 0 °C-ra hűtjük, majd szárítóanyagra, például nátrium-szulfátra öntjük. Az oldatot bekonzentrálva mono- és dihalogénezett termékeket kapunk (azaz olyan (I) képlet szerinti vegyületeket, melyekben R^1 jelentése $-CH_2-X$ és $-CH_2-X_2$), melyeket további tisztítás és izolálás nélkül viszünk a következő lépésbe.

(I) képlet szerinti vegyületek előállítása, melyekben R^1 jelentése formilcsoport

Az előző lépésben kapott mono- és dihalogénezett kinolinok elegyét oldószerben, mint például diklór-metánban vagy kloroformban, előnyösen kloroformban oldjuk, s részletekben oldószerben, például diklór-metánban vagy kloroformban, előnyösen kloroformban oldott oxidálószerhez, például kb. 5 mólegyenérték tetra-*n*-butil-ammónium-dikromáthoz adjuk. A reakcióelegyet kb. reflux hőmérsékletre melegítjük, és kb. 2-6 órán keresztül, előnyösen 4 órán át refluxáljuk. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, majd leszűrjük, előnyösen szilikagél lapon. A maradékot éterrel, előnyösen dietil-éterrel eluáljuk, majd kromatográfiával izoláljuk és tisztítjuk, hogy a kívánt 6-formil-8-(adott esetben szubsztituált fenil)-kinolint (azaz olyan (I) képlet szerinti vegyület, melyben R^1 jelentése formilcsoport)

kapjuk.

Más lehetőség szerint, a mono- és dihalogénezett kinolinok elegyét Kornblum oxidációval (Chem. Rev., 67. kötet, 3. szám, 247-260. old., 1967) vagy Sommelet oxidációval (Org. React., 8, 197-217, 1954) oxidálhatjuk.

(I) képlet szerinti vegyületek előállítása, melyekben R^1 jelentése $-CH(OH)-($ kis szénatomszámú alkil) $-$ csoport

6-formil-8-(adott esetben szubsztituált fenil)-kinolint apoláris oldószerben, előnyösen tetrahidrofuránban oldunk, és az oldatot kb. $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékletre, előnyösen kb. $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtjük. Ehhez az oldathoz részletekben (kb. 1-3 mólegyenérték, előnyösen kb. 2 mólegyenérték) alkilezőszert, például (kis szénatomszámú alkil)-Grignard reagenst vagy kis szénatomszámú alkil)-lítium reagenst adunk. A reakcióelegyet kb. 10-30 percig, előnyösen kb. 20 percig keverjük, majd a reakciót vizes sóoldat, előnyösen telített ammónium-klorid oldat hozzáadásával elfojtjuk. A kívánt terméket extrakcióval (előnyösen etil-acetáttal) és szárítással (előnyösen magnézium-szulfáton) tisztítjuk. A visszamaradt anyagot kromatográfiával tisztítjuk és izoláljuk, miáltal a kívánt, adott esetben szubsztituált 6-[(kis szénatomszámú alkil)-(hidroxi)-metil]-8-(adott esetben szubsztituált fenil)-kinolint (azaz olyan (I) képlet szerinti vegyületet, melyben R^1 jelentése (kis szénatomszámú alkil)-(hidroxi)-

metil-csoport) kapunk.

Az (I) képlet szerinti vegyületek sóinak előállítása

Az (I) képlet szerinti vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sóit úgy állítjuk elő, hogy egy (I) képlet szerinti vegyületet megfelelő oldószerben (mint pl. metanolban, dioxánban vagy dietil-éterben) feloldunk, az oldathoz 1-3 mólegyenérték (előnyösen kb. 2 mólegyenérték) megfelelő savat (mint például hidrogén-klorid gázt) vagy bázist (mint pl. alkáliföldfém-hidroxidot, pl. lítium-, kalcium-, kálium- vagy nátrium-hidroxidot vagy hasonlót, előnyösen nátrium-hidroxidot) adunk, és a reakcióelegyet keverjük.

A sót a szakember számára ismert technikákat alkalmazva liofilizálással vagy kicsapással izoláljuk.

Az (I) képlet szerinti vegyületek N-oxidjainak előállítása

Egy (I) képlet szerinti vegyületet, melyben R^1 jelentése piridil-metil-csoport (pl. 4-piridil-metil-, 3-piridil-metil- vagy 2-piridil-metil-csoport), úgy alakítunk N-oxidjává, hogy oldószerben (pl. metilén-kloridban) oxidálószerrel (pl. *m*-klór-peroxi-benzooesavval) kezeljük. Az oldatot kb. 30-90 percig, előnyösen kb. 60 percig kb. 0-50 °C-on, előnyösen kb. szobahőmérsékleten keverjük. A reakció lejátszódása után a kívánt terméket preparatív vékonyréteg-

kromatográfiával izoláljuk és tisztítjuk.

Előnyben részesített vegyületek

Jelenleg azokat az (I) képlet szerinti vegyületeket részesítjük előnyben, melyekben R^2 jelentése 3-klór-fenil-, 3-nitro-fenil-, 3-ciano-fenil- vagy 3-klór-4-fluor-fenil-csoport.

Azon vegyületek közül, melyekben R^2 jelentése 3-klór-fenil-, 3-nitro-fenil- vagy 3-ciano-fenil-csoport, azok az (I) képlet szerinti vegyületek a legelőnyösebbek, melyekben R^1 jelentése 4-piridil-metil-, benzil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butyl- vagy 1-hidroxil-1-metil-etil-csoport.

Azon vegyületek közül, melyekben R^2 jelentése 3-klór-4-fluor-fenil-csoport, azok az (I) képlet szerinti vegyületek a legelőnyösebbek, melyekben R^1 jelentése 4-piridil-metil-, benzil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butyl- vagy 1-hidroxil-1-metil-etil-csoport.

Előnyben részesített eljárások

A 6-os helyzetben adott esetben szubsztituált 8-aril-kinolinok előnyben részesített előállítási eljárása szerint a megfelelő, adott esetben szubsztituált benzol-bórsavat a megfelelő, 6-os helyzetben adott esetben szubsztituált kinolinnal reagáltatjuk.

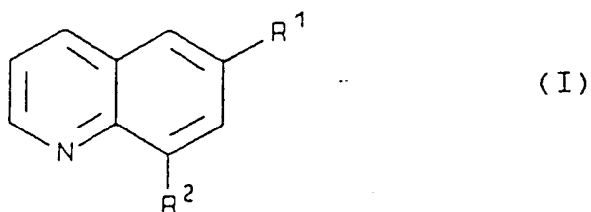
A 6-os helyzetben adott esetben szubsztituált 8-aril-kinolinok egy másik előnyben részesített előállítási eljárása szerint a megfelelő, adott esetben szubsztituált *p*-amino-*m*-benzolt glicerinnel és arzén-pentoxiddal reagáltatjuk.

A 6-os helyzetben adott esetben szubsztituált 8-aril-kinolinok egyéb előnyben részesített előállítási eljárásait a [C], [C-1], [C-2] és [C-3] reakcióvázlatban mutatjuk be.

Befejező lépések

A találmány szerinti vegyületeket az alábbi eljárások szerint állítjuk elő.

Egy (I) képlet szerinti vegyület

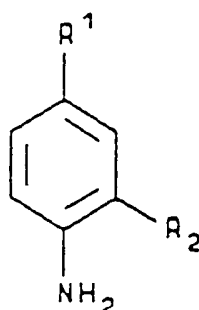


melyben R¹ jelentése hidrogénatom; kis szénatomszámú alkilcsoport; cikloalkilcsoport; cikloalkil-oxi-csoport; cikloalkil-amino-csoport; cikloalkil-(kis szénatomszámú alkil)-csoport; kis szénatomszámú alkoxicssoport; formil-csoport; hidroxil-(kis szénatomszámú alkil)-csoport; karboxi-alkil-csoport; adott esetben szubsztituált aril-, aril-oxi-, aril-amino- vagy aril-(kis szénatomszámú alkil)-csoport; adott esetben szubsztituált heterociklus-, heterociklus-

oxi-, heterociklus-amino- vagy heterociklus-(kis szématomszámú alkil)-csoport; és

R^2 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport); (azzal a kikötéssel, hogy amennyiben R^1 jelentése metoxicsoport, úgy R^2 nem lehet 4-nitro-fenil- vagy 4-amino-fenil-csoport) vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy N-oxidja előállítási eljárása során

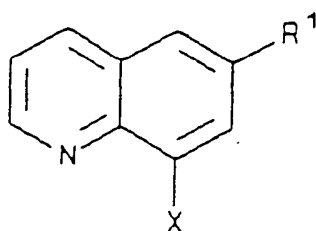
(a) egy (4) képlet szerinti vegyületet



(4)

(melyben R^1 és R^2 jelentése megegyezik a fentebb megadottakkal) oxidálószer jelenlétében glicerinnel reagáltatunk; vagy

(b) egy (5) képlet szerinti vegyületet



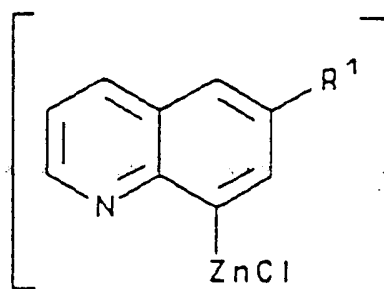
(5)

(melyben R^1 jelentése megegyezik a fentebb megadottakkal, és X jelentése klór-, bróm- vagy jódatom) egy (3B) képlet szerinti bórsavval reagáltatunk



(melyben R^2 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport); vagy

(c) egy alábbi képlet szerinti vegyületet

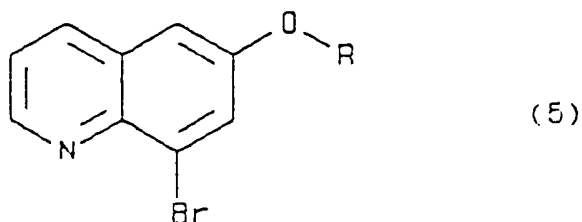


(melyben R^1 jelentése megegyezik a fentebb megadottakkal) egy (3C) képlet szerinti trifluor-metánszulfonil-oxi-benzollal reagáltatunk



(melyben R^2 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport, $-OTf$ jelentése pedig trifluor-metánszulfonil-oxi-csoport); vagy

(d) egy (5) képlet szerinti vegyületet

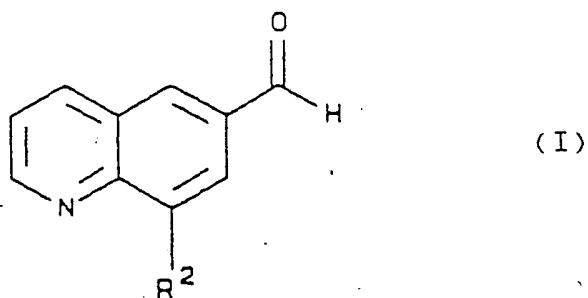


(melyben R jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport, cikloalkil-, aril- vagy heterociklusos csoport) egy (3B) képlet szerinti bórsavval reagáltatunk



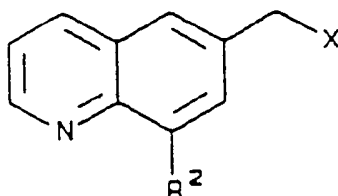
(melyben R^2 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport); vagy

(e) egy (I) képlet szerinti vegyületet



(melyben R^2 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport) (kis szénatomszámú alkil)-Grignard reagenssel vagy (kis szénatomszámú alkil)-lítium reagenssel reagáltatunk; vagy

(f) egy alábbi képlet szerinti vegyületet

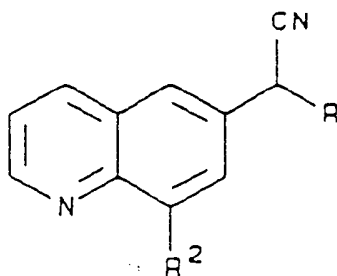


(melyben R^2 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport) egy (3B) képlet szerinti bórsavval



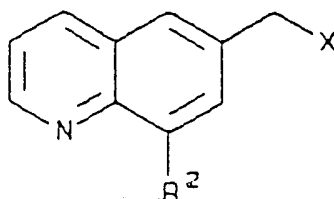
(melyben R jelentése cikloalkenil-, aril- vagy heterociklusos csoport) reagáltatunk; vagy

(g) egy alábbi képlet szerinti vegyületet



(melyben R^2 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport, és R jelentése alkil-, cikloalkil- vagy heterociklusos csoport) tömény savval reagáltatunk; vagy

(h) egy alábbi képlet szerinti vegyületet



(melyben R^2 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport, és X jelentése klór-, bróm- vagy jódatom) egy NH_2R vagy NHR_2

képlet szerinti vegyülettel (melyekben R jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport, cikloalkil-, aril- vagy heterociklusos csoport, és R_2 jelentése, egymástól függetlenül, kis szénatomszámú alkilcsoport vagy arilcsoport, vagy NR_2 jelentése heterociklusos csoport) reagáltatunk; vagy

(i) egy (I) képlet szerinti vegyület szabad bázisát egy savval reagáltatjuk, hogy gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sót kapjunk; vagy

(j) egy (I) képlet szerinti vegyület savaddíciós sóját bázissal reagáltatjuk, hogy a megfelelő szabad bázist kapjuk; vagy

(k) egy (I) képlet szerinti vegyület savaddíciós sóját egy másik (I) képlet szerinti, gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóvá alakítjuk.

Alkalmazhatóság, tesztelés és beadás

Általános alkalmazhatóság

A találmány szerinti vegyületek, beleértve gyógyszerészetileg elfogadható sóikat és N-oxidjaikat, valamint az ezeket tartalmazó készítmények gyulladáscsökkentő szerként, immunszuppresszív szerként, átültetett idegen szövet kilökődését gátló szerként, graft-versus-host betegség elleni szerként, allergia (pl. asztma, nátha és atopiás bőrgyulladás) elleni szerként, hörgőtágító szerként, autoimmun betegségek elleni szerként vagy fájdalomcsillapítóként különösen alkalmasak. A találmány szerinti vegyületek a PDE IV szelektív inhibitoraiként működnek, miáltal módosítják a cAMP szintjét. Ilyenformán, ezek a vegyületek alkalmasak a cAMP-vel kapcsolatos, különösen a leukocita cAMP által befolyásolt állapotok és betegségek kezelésére.

Például a gyulladás, autoimmun betegségek, graft-versus-host betegség és az átültetett idegen szövet kilökődése olyan állapotok, melyek a limfociták proliferációjában nyilvánulnak meg. A proliferációt a cAMP specifikus szinten való jelenléte idézi elő. A limfocita proliferáció a cAMP szintjének (a limfocita foszfodiészteráz gátlása eredményeként megvalósított) növelésével gátolható.

Tesztelés

A vegyületek PDE IV inhibitoraiként mutatott hatékonyságát és szelektivitását például a 22. példában leírt eljárással vagy annak módosításaival határozzuk meg.

A találmány szerinti vegyületek immunszabályozó és gyulladáscsökkentő aktivitása *in vitro* és *in vivo* eljárásokat alkalmazó különféle vizsgálatokkal határozható meg.

A limfociták mitogén stimuláció hatására beindult proliferációjának gátlását Greaves és mtsi. által leírt eljárással ("Activation of human T and B lymphocytes by polyclonal mitogens", Nature, 248, 698-701, 1974) vagy annak módosításával határozzuk meg.

Az antigének hatására kialakult limfocita aktiválás gátlását a Wunderlich és mtsi. által leírt *in vitro* citolitikus T-sejt gátlási vizsgálattal (Nature, 228, 62, 1970) vagy annak módosításával határozzuk meg.

Az immunszabályozást a Jerne-féle hemolitikus plakk vizsgálat (Jerne és mtsi, "The agar plaque technique for recognizing antibody producing cells", Cell-bound Antibodies, szerk.: Amos, B. és Kaprowski, H., Wistar Institute Press, Philadelphia, 109. old., 1963) vagy módosításának alkalmazásával *in vivo* eljárással határozzuk

meg (24. példa).

A gyulladáscsökkentő aktivitást az arachidonsav-indukálta egér fülödéma (Young és mtsi, J. Invest. Derm., 82, 367-371, 1984) vizsgálattal határozzuk meg (25. példa).

A gyulladáscsökkentő aktivitást az adjuváns arthritis vizsgálattal (Pearson, C.M., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 91, 95-101, 1956) vagy módosításaival is meghatározzuk (26. példa).

Az autoimmun betegség kezelésekor megmutatkozó autoimmun betegség elleni aktivitást az MRL/lpr egerek túlélési képességét felhasználó vizsgálattal (Theofilopulos és mtsi, Advances in Immunology, 37, 269-390, 274-276. old., 1985) vagy annak módosításával határozhatjuk meg (27. példa).

A fájdalomcsillapító aktivitást a fenil-kinon-indukálta egér vonaglási vizsgálattal (Hendershot és mtsi, J. Pharmacol. Exp. Ther., 125, 237-240, 1959) határozzuk meg (28. példa).

Beadás

A találmány szerinti vegyületeket gyógyászatilag hatásos adagolásban adjuk be, azaz olyan mennyiségben, amely a kezelésre szoruló emlősnek beadva elégséges a fentebb leírt kezelés (például gyulladás, fájdalom és/vagy láz csökkentése vagy más módon történő kezelése) elvégzéséhez.

Az itt leírt aktív vegyületeket és sókat a hasonló alkalmazhatóságú szerek beadásához elfogadott bármely módon beadhatjuk.

A készítményben a hatóanyag mennyisége a szakemberek által alkalmazott teljes tartományon belül változhat, például a készítmény teljes tömegére vonatkoztatva körülbelül 0,01 tömeg%-tól (m/m%) körülbelül 99,99 tömeg%-ig, a kötőanyag (vehiculum) mennyisége pedig szintén 0,01 tömeg%-tól 99,99 tömeg%-ig terjedhet. A hatóanyag előnyösen kb. 10-70 tömeg% mennyiségben van jelen a készítményben.

Általában az elfogadható napi dózis kb. napi 0,001-50 mg/testtömeg-kilogramm, előnyösen kb. napi 0,05-25 mg/testtömeg-kilogramm, legelőnyösebben kb. napi 0,01-10 mg/testtömeg-kilogramm. Ilyenformán, egy 70 kg testtömegű személynek a beadást (a páciensről és a kezelt betegségtől függően) kb. napi 0,07 mg és 3,5 g közötti, előnyösen kb. napi 3,5 mg és 1,75 g közötti, s legelőnyösebben kb. napi 0,7 mg és 0,7 g közötti dózisban végezzük. A pontos dózisok megállapítása a szakember hatáskörébe tartozik.

A beadás történhet bármely elfogadott szisztémás vagy helyi beadási módon, például parenterálisan, orálisan (elsősorban gyermekeknek való készítmények esetében), intravénásan, nazálisan, inhalálással (aeroszolos készítmények esetében), transzdermálisan vagy helyi beadási módokon, szilárd, félszilárd vagy folyékony dózissalakokban, mint például

tabletták, végbélkúpok, pirulák, kapszulák, porok, oldatok, szuszpenziók, aeroszolok, emulziók vagy hasonló formájában, előnyösen a pontos adagok egyszerű beadásához alkalmas egységdózisok alakjában. A készítmények hagyományos gyógyszerészeti hordozót vagy kötőanyagot és egy (I) képlet szerinti aktív vegyületet, valamint egyéb gyógyszereket, gyógyszerészeti anyagokat, vivőanyagokat, adjuvánsokat, stb. tartalmazhatnak. A hordozók lehetnek különböző olajok, beleértve a kőolaj eredetű olajokat, valamint az állati, növényi és szintetikus eredetű olajokat, mint például a földimogyoróolaj, szójababolaj, ásványi olaj, szezámagolaj és hasonló. Az előnyben részesített hordozók (különösen injektálható oldatokhoz) a víz, sóoldat, vizes dextróz és a glikolok. Az alkalmas gyógyszerészeti hordozók közé tartozik a keményítő, cellulóz, talkum, glükóz, laktóz, szacharóz, zselatin, maláta, rizs, liszt, kréta por, szilikagél, magnézium-sztearát, nátrium-sztearát, glicerín-monosztearát, nátrium-klorid, soványtejpor, glicerín, propilén-glikol, víz, etanol és hasonló. Egyéb alkalmas gyógyszerészeti hordozókat és a nekik megfelelő készítményeket ld. E.W. Martin: "Remington's Pharmaceutical Sciences".

A beadni kívánt gyógyszerészeti készítmény kívánt esetben tartalmazhat kis mennyiségű nem toxikus segédanyagot, például nedvesítő szereket vagy emulgeátorokat, puffereket és hasonlókat, mint például nátrium-acetátot, szorbitán-monolaurátot, trietanol-amin-oleátot, stb.

A találmány szerinti vegyületeket általában gyógyszerészeti készítményként adjuk be, amely gyógyszerészeti vivőanyaggal együtt egy (I) képlet szerinti vegyületet tartalmaz. A készítményben a hatóanyag mennyisége a szakemberek által alkalmazott teljes tartományon belül változhat, például a készítmény teljes tömegére vonatkoztatva körülbelül 0,01 tömeg%-tól (m/m%) körülbelül 99,99 tömeg%-ig, a vivőanyag (vehiculum) mennyisége pedig szintén 0,01 tömeg%-tól 99,99 tömeg%-ig terjed. A készítmény előnyösen 3,5-60 tömeg% gyógyszerészetileg aktív vegyületet tartalmaz, míg a fennmaradó hányadot megfelelő gyógyszerészeti vivőanyagok teszik ki.

Intravénás beadás

A gyógyszerek fontos beadási módja az intravénás injekció. A találmány szerinti vegyületek beadhatók ezzel a módszerrel, például oly módon, hogy a vegyületet (észter, éter, N-oxid vagy só) megfelelő oldószerben, mint például vízben vagy sóoldatban oldjuk, vagy liposzóma készítménybe foglaljuk, majd megfelelő infúziós folyadékban diszpergáljuk. Egy találmány szerinti vegyület jellemző napi dózisa egyaránt beadható egy infúzióban vagy szabályos időközönként alkalmazott több infúzióban.

Orális beadás

Az orális beadás az (I) képlet szerinti vegyületek kényelmes

napi adagolási rend alkalmazásával történő beviteléhez alkalmazhatók, mely a betegség súlyosságának vagy a veseelégtelenség mértékének megfelelően, illetve az egyidejűleg beadott egyéb gyógyszerek toxikus hatásainak kompenzálása érdekében szabályozható. Az ilyen orális beadáshoz gyógyszerészetileg elfogadható, nem toxikus készítményt állítunk elő, melyben hagyományosan alkalmazott kötőanyagokat, mint például gyógyszerészeti tisztaságú mannitot, laktózt, keményítőt, magnézium-sztearátot, nátrium-szacharint, talkumot, cellulózt, glükózt, zselatint, sacharózt, magnézium-karbonátot és hasonlókat alkalmazunk. Az ilyen készítményeket oldatok, szuszpenziók, tabletták, pirulák, kapszulák, porok, tartós kibocsátású készítmények és hasonló formájában állítjuk elő. Az ilyen készítmények az (I) képlet szerinti vegyületet 0,01 tömeg% és 99,99 tömeg% közötti mennyiségben, előnyösen 25-80 tömeg% mennyiségben tartalmazzák.

A készítményeket előnyösen kapszula, pirula vagy tabletta alakban készítjük, s így a készítmény az aktív összetevővel együtt diluenst, mint például laktózt, szacharózt, diklácium-foszfátot és hasonlókat; lazító anyagot, mint például keményítőt vagy származékait; kötőanyagot, mint például keményítőt, polivinil-pirrolidont, akácmézgát, zselatint, cellulózt vagy származékait és hasonlókat tartalmaz. Gyermekeknek való orális készítmények esetében a folyékony készítmények (szirup vagy szuszpenzió) előnyösek.

Aeroszolos készítmények

Az aeroszolos készítményekkel végzett beadás a gyógyszer közvetlenül légutakba történő beadásának hatásos módja. E módszer előnyei, többek között: (1) kiküszöbölhető az enzimatis lebontás hatása, a gyomor-béltraktusból történő gyenge felszívódás vagy a máj méregtelenítő hatása; (2) olyan gyógyszerek beadása válik lehetővé, melyek molekula-méretük, töltésük vagy tüdőn kívüli helyekhez való affinitásuk miatt egyébként nem érnék el céljukat a légzési rendszerben; (3) a tüdő alveolusokon keresztül a hatóanyag gyors felszívódását teszi lehetővé; és (4) elkerülhető, hogy más szervrendszereket tegyünk ki a gyógyszer hatásának, ami olyan esetekben fontos, ha az nem kívánatos mellékhatásokat okozhat. Ezen okok miatt az aeroszolos készítménnyel történő beadás különösen előnyös az asztma, a tüdő helyi fertőzéseinek, valamint a tüdő és légzési rendszer egyéb betegségeinek vagy beteg állapotainak kezelésére.

A gyógyszerészeti inhaláló készülékek három típusa létezik: az aeroszolos inhaláló készülékek, a kimért dózisú inhaláló készülékek (MDI) és a száraz poros inhaláló készülékek (DPI). Az aeroszolos inhaláló készülékek nagysebességű légáramot hoznak létre, amely a folyékony alakban elkészített gyógyszert permetként a páciens légzőjárataiba juttatja. A kimért dózisú inhaláló készülékek a készítményt rendszerint sűrített gázzal együtt tartalmazzák. Működtetéskor a készülék a sűrített gázzal kimért mennyiségű

gyógyszert bocsát ki, miáltal a hatóanyag meghatározott mennyiségben történő beadásának megbízható módját biztosítja.

A száraz poros inhaláló készülékekkel a gyógyszereket könnyen folyó por alakjában adjuk be, amely a készülékkel végzett belégzés során szétoszlik a páciens által belélegzett levegőáramban. Könnyen folyó por előállítása érdekében a gyógyszert vivőanyaggal, például laktózzal készítjük el. A gyógyszer kimért mennyiségét egy kapszulában tároljuk, s az egyes működtetésekkel adagoljuk. A száraz poros inhaláló készülékek közé tartozik a Spinhaler (dinátrium-kromoglikát beadásához), a Rotahaler (albuterolhoz) és a Turbuhaler (terbutalin-szulfáthoz). A fenti módszerek mindegyike alkalmazható a találmány szerinti vegyületek beadásához, különösen asztma és egyéb hasonló vagy rokon légzőrendszeri rendellenességek kezeléséhez.

Liposzómális készítmények

A liposzómákon alapuló gyógyszerészeti készítmények az utóbbi időben jutottak a humán klinikai kísérletek stádiumába. Úgy tartják, előnyük a szövetekben való szétoszlás változása és a farmakokinetikai paraméterek, melyek a hatóanyag liposzómába való foglalásából erednek. A liposzómák alkalmazhatók a találmány szerinti vegyületekhez is.

A készítmények kialakíthatók a hatóanyag beteg helyekhez (ld. Lopez-Berestein és mtsi, J. Infect. Dis., 151, 704-710, 1985; Gotfredsen és mtsi, Biochemical Pharmacology, 32, 3389-3396, 1983) vagy a retikuloendoteliális rendszerhez való irányítására (ld. Eppstein és mtsi, Int. J. Immunotherapy, 2, 115-126, 1986); továbbá a hatóanyag működési idejének növelése (ld. Gabizon és mtsi, Cancer Res., 42, 4734, 1982; Eppstein és mtsi, Delivery Systems for Peptide Drugs, szerk.: S.S. Davis, L. Illum és E. Tomlinson, Plenum Pub. Corp., New York, 277-283. old.; C.A. Hunt, Biochemica et Biophysica Acta., 719, 450-463, 1982; és Senior és mtsi, Biochemica et Biophysica Acta., 839, 1-8, 1985); vagy a hatóanyag olyan szervektől való távoltartása céljából, melyek különösen érzékenyek annak toxikus hatásaira (ld. Weinstein és mtsi, Pharmac. Ther., 24, 207-233, 1983; Olson és msi, Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 18, 167-176, 1982; és Gabizon és mtsi, ld. fentebb).

A injektáláshoz vagy orális beadáshoz való kontrollált kibocsátású folyékony liposzomális gyógyszerészeti készítményeket a 4 016 100 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalomban írják le. A bélben oldódó kapszulákba törtött liofilizált liposzoma/peptid hatóanyag elegy orális beadásához való alkalmazását szintén javasolták, ld. a 4 348 384 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmat.

Végbélkúpok

A végbélkúpok útján történő szisztémás beadáshoz való hagyományos kötőanyagok és hordozók közé tartozik például a polialkilén-glikol vagy a trigliceridek [pl. PEG 1000 (96 %) és PEG 4000 (4 %)]. A végbélkúpok az aktív hatóanyagot kb. 0,5-10 tömeg%, előnyösen kb. 1-2 tömeg% mennyiségben tartalmazó elegyekből állíthatók elő.

Folyadékok

A folyékony gyógyszerészeti készítmények például egy fentebb leírt aktív hatóanyag (kb. 0,5-20 %) és adott esetben egy adjuváns vivőanyagban, mint például vízben, sóoldatban, vizes dextrózban, glicerinben, etanolban és hasonlóknak való oldásával, diszpergálásával, stb. állíthatók elő, miáltal oldatot vagy szuszpenziót kapunk.

Az ilyen dózissalagok aktuális előállítási eljárásai ismertek, illetve a szakemberek számára ismertek; ld. pl.: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 16. kiadás, 1980. A beadni kívánt készítmény minden esetben az aktív vegyület(ek) olyan mennyiségét tartalmazza, amely elégséges a találmány útmutatásai értelmében kezelt adott állapot enyhítéséhez.

Az alábbi példákat a találmány jobb megértése és gyakorlati megvalósíthatósága érdekében, s nem a találmány tárgykörének

korlátozásaként írjuk le.

1. példa

4-(4-amino-benzil)-piridin előállítás

1/A) (2) képlet szerinti vegvület, melyben R¹ jelentése
4-piridil-metil-csoport

4-(4-nitro-benzil)-piridint (214,22 mg) abszolút etanollal (10 ml) és SnCl₂·H₂O-val (225,63 mg) elegyítettünk. A reakcióelegyet nitrogéngáz alatt 2 óráig 70 °C-on melegítettük. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával követtük nyomon (pl. az elegy egy részét telített NaHCO₃ oldattal pH = 7-8-ra semlegesítettük és etil-acetáttal extraháltuk). Amikor az összes kiindulási anyag átalakult, a reakcióelegyet hagytuk szobahőmérsékletre hűlni, telített NaHCO₃ oldattal pH = 7-8-ra semlegesítettük, és etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázisokat összegyűjtöttük és magnézium-szulfáton szárítottuk. Az oldószert eltávolítottuk, és a maradékot etil-éterrel trituráltuk. A kívánt terméket, azaz a 4-(4-amino-benzil)-piridint krémszínű kristályokként szűrtük ki az oldatból, majd levegőn szárítottuk (op.: 159,1-160,3 °C).

Elemi összetétel analízis: számított (tapasztalati):

C: 78,2 (78,12); H: 6,56 (6,45); N: 15,20 (15,33).

1/B) (2) képlet szerinti vegyületek, melyekben R¹ jelentése változó

Egyéb (2) képlet szerinti vegyületek az 1/A példában leírt eljárást követve és különböző kiindulási vegyületeket alkalmazva állíthatók elő. Például, a 4-izopropil-nitro-benzolt, 4-metil-nitro-benzolt, 4-benzil-nitro-benzolt, 4-etil-nitro-benzolt, 4-(3-propenil)-nitro-benzolt, 4-propil-nitro-benzolt, 4-butil-nitro-benzolt, 4-pentil-nitro-benzolt, 4-hexil-nitro-benzolt, 4-metoxi-nitro-benzolt, 4-etoxi-nitro-benzolt, 4-(trifluor-metil)-nitro-benzolt, 4-(3-piridil-metil)-nitro-benzolt, 4-(2-piridil-metil)-nitro-benzolt, 4-(ciklopentil-metil)-nitro-benzolt, 4-(ciklopropil-metil)-nitro-benzolt, 4-(tio-metil)-nitro-benzolt és 4-(metil-szulfonil-metil)-nitro-benzolt a megfelelő (szubsztituált) anilinekké alakíthatjuk.

2. példa

4-(4-amino-3-bróm-benzil)-piridin előállítás

2/A) (3) képlet szerinti vegyület, melyben R¹ jelentése 4-piridil-metil-csoport

4-(4-amino-benzil)-piridin (1,5 g) 10 ml dimetil-formamidban készített oldatához részletekben 10 ml dimetil-formamidban oldott N-bróm-szukcinimidet (1,4 g) adtunk. Annak érdekében, hogy a reagenseket ne érje fény, a reakcióedényt alufóliába burkoltuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át

kevertük. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával követtük nyomon. A reakció teljes lejátszódása után a reakcióelegyet keverés közben 100 ml vízzel elegyítettük, miáltal vörösbarna csapadék képződött, melyet kiszűrtünk az oldatból, vízzel mostunk, majd levegőn megszárítottuk. A szilárd anyagot etil-acetátban feloldottuk, telített NaCl oldattal újramostuk, MgSO₄-on szárítottuk és etil-éterrel trituráltuk. A szilárd anyagot kiszűrtük az oldatból és levegőn szárítottuk, miáltal vöröses/rozsdabarna kristályok formájában 1,6 g 4-(4-amino-3-bróm-benzil)-piridint kaptunk (op.: 102,7-103,9 °C).

2/B) Egyéb (3) képlet szerinti vegyületek, melyekben R₁ jelentése változó

A 2/A példában leírt eljárást követve, és a 4-(4-amino-benzil)-piridint más kiindulási vegyületekkel helyettesítve egyéb (3) képlet szerinti vegyületeket is előállítottunk. Az alábbiakban felsoroljuk az alkalmazott kiindulási vegyületeket és a megfelelő termék vegyületeket, melyeket a fenti eljárással állítottunk elő.

4-izopropil-anilinből 2-bróm-4-izopropil-anilint,

4-metil-anilinből 2-bróm-4-metil-anilint,

4-benzil-anilinből 4-benzil-2-bróm-anilint, és

4-(4-piridil-metil)-anilinből 2-bróm-4-(4-piridil-metil)-anilint állítottunk elő.

2/C) Egyéb (3) képlet szerinti vegyületek, melyekben R¹ jelentése változó

A 2/A példában leírt eljárást követve, és más kiindulási vegyületeket alkalmazva a fentiekén kívül egyéb (3) képlet szerinti vegyületek is előállíthatók; például a 4-etil-anilin, 4-(3-propenil)-anilin, 4-propil-anilin, 4-butil-anilin, 4-pentil-anilin, 4-hexil-anilin, 4-(trifluor-metil)-anilin, 4-(3-piridil-metil)-anilin, 4-(2-piridil-metil)-anilin, 4-(ciklopentil-metil)-anilin, 4-ciklopropil-metil)-anilin, 4-(metil-tio-metil)-anilin és 4-(metil-szulfonil-metil)-anilin a megfelelő 2-bróm-4-(szubsztituált)-anilinné alakítható át.

3. példa

3-klór-benzol-bórsav előállítása

3/A) (3B) képlet szerinti vegyület, melyben R² jelentése 3-klór-fenilcsoport

200 ml etil-acetátban készített trimetil-borát oldatot -65 °C-ra hűtöttünk. Az oldathoz 20 percen keresztül cseppenként 3-klór-benzol-magnézium-kloridot (0,8 M, 60 ml) (azaz egy Grignard-reagenst) adtunk. Az elegyet keverés közben -60 °C és -70 °C között tartottuk. 30 perc elteltével az elegyet hagytuk 0 °C-ra felmelegedni, és 1 óra hoszat kevertük. Az elegyet vízzel (25 ml) elfojtottuk, és szobahőmérsékleten 1 óra hosszat kevertük. Az oldószert eltávolítottuk, s a

visszamaradt anyagot etil-éterrel (3 x 100 ml) extraháltuk. A szerves fázisokat elegyítettük és vízzel (2 x 50 ml) mostuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítottuk, bekoncentráltuk és állni hagytuk, majd 100 ml hexánt adtunk hozzá, és 1 óra hosszat kevertük. Az oldatot szűrtük és levegőn száradni hagytuk, miáltal fehér, szilárd anyagként 4,6 g 3-klór-benzol-bórsavat kaptunk.

3/B) (3B) képlet szerinti vegyületek, melyekben R^2 jelentése változó

A 3/A példában leírt eljárást követve, és más kiindulási vegyületeket alkalmazva a fentieken kívül egyéb (3B) képlet szerinti vegyületek is előállíthatók; például a 3-klór-4-fluor-benzol-magnézium-klorid, 4-klór-benzol-magnézium-klorid, benzol-magnézium-bromid, 3,4-diklór-benzol-magnézium-bromid, 3-bróm-benzol-magnézium-bromid, és 3-(trifluor-metil)-benzol-magnézium-bromid, a megfelelő (szubsztituált) benzol-bórsavvá alakítható.

4. példa

4-[4-amino-3-(3-nitro-fenil)-benzil]-piridin előállítása

4/A) (4) képlet szerinti vegyület, melyben R^1 jelentése 4-piridil-metil-csoport. R^2 jelentése pedig 3-nitro-fenil-csoport

4-(4-amino-3-bróm-benzil)-piridint (1,0 g), 3-nitro-benzol-

bórsavat (0,63 g), palládium-tetrakisz-trifenil-foszfint (0,47 g), metanolt (6,5 ml), 2,0 M Na_2CO_3 oldatot (1,9 ml) és benzolt (32 ml) egy lombikban elegyítettünk, melyet annak megakadályozása érdekében, hogy a reagenseket fény érje, alufóliába burkoltunk. A reakcióelegyet refluxálással 6 órán keresztül melegítettük. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával (9:1 arányú hexán/etil-acetát elegy) követtük nyomon. Amikor a kiindulási anyagok átalakultak, a reakcióelegyet hagytuk lehűlni, és az oldószereket eltávolítottuk. A maradékhoz atil-acetátot adtunk, a kapott oldatot Na_2SO_4 lapon keresztül szűrtük és bekonzcentráltuk. A terméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiával (9:1 arányú hexán/etil-acetát elegy) izoláltuk, miáltal narancssárga olajként 983 mg 4-[4-amino-3-(3-nitro-fenil)-benzil]-piridint kaptunk.

Analitikai adatok: ms m/e 305 (M^+); ^1H NMR (CDCl_3) delta 3,74 (bs, 2H), 3,92 (s, 2H), 6,77 (d, 1H, $J=8,1$ Hz), 6,95 (d, 1H, $J=2,1$ Hz), 7,03 (dd, 1H, $J=2,1$ Hz, $J=8,1$ Hz), 7,14 (d, 1H, $J=5,7$ Hz), 7,62 (dd, 1H, $J=8,2$ Hz, $J=7,7$ Hz), 7,82 (ddd, 1H, $J=7,7$ Hz, $J=1,9$ Hz, $J=2,5$ Hz), 8,21 (ddd, 1H, $J=8,2$ Hz, $J=2,5$ Hz, $J=1,9$ Hz), 8,34 (dd, 1H, $J=1,9$ Hz, $J=1,9$ Hz) és 8,5 (dd, 1H, $J=5,7$ Hz).

4/B Egyéb (4) képlet szerinti vegyületek, melyekben R^1 és R^2 jelentése változó

A 4/A példában leírt eljárást követve, és a

4-(4-amino-3-bróm-benzil)-piridint és a 3-nitro-benzol-bórsavat más kiindulási vegyületekkel helyettesítve egyéb (4) képlet szerinti vegyületeket is előállítottunk. Az alábbiakban felsoroljuk az alkalmazott kiindulási vegyületeket és a megfelelő termék vegyületeket, melyeket a fenti eljárással állítottunk elő.

2-bróm-4-izopropil-anilint és benzol-bórsavat reagáltatva 2-fenil-4-izopropil-anilint;

2-bróm-4-izopropil-anilint és 3-nitro-benzol-bórsavat reagáltatva 2-(3-nitro-fenil)-4-izopropil-anilint;

4-benzil-2-bróm-anilint és 3-nitro-benzol-bórsavat reagáltatva 4-benzil-2-(3-nitro-fenil)-anilint;

2-bróm-4-metil-anilint és 3-klór-4-fluor-benzol-bórsavat reagáltatva 2-(3-klór-4-fluor-fenil)-4-metil-anilint;

2-bróm-4-izopropil-anilint 3-klór-4-fluor-benzol-bórsavval reagáltatva 2-(3-klór-4-fluor-fenil)-4-izopropil-anilint;

4-benzil-2-bróm-anilint 3-klór-4-fluor-benzol-bórsavval reagáltatva 4-benzil-2-(3-klór-4-fluor-fenil)-anilint;

2-bróm-4-(4-piridil-metil)-anilint és 3-klór-4-fluor-benzol-bórsavat reagáltatva 2-(3-klór-4-fluor-fenil)-4-(4-piridil-metil)-anilint;

2-bróm-4-metil-anilint és 4-klór-benzol-bórsavat reagáltatva 2-(4-klór-fenil)-4-metil-anilint;

2-bróm-4-izopropil-anilint és 4-klór-benzol-bórsavat reagáltatva 2-(4-klór-fenil)-4-izopropil-anilint; és

2-bróm-4-benzil-anilint és 4-klór-benzol-bórsavat reagáltatva 2-(4-klór-fenil)-4-benzil-anilint állítottunk

elő.

4/B Egyéb (4) képlet szerinti vegyületek, melyekben R¹ és R² jelentése változó

A 4/A példában leírt eljárást követve, és más kiindulási vegyületeket alkalmazva a fentiekén kívül egyéb (4) képlet szerinti vegyületek is előállíthatók; például:

2-bróm-4-etil-anilint és 3-(trifluor-metil)-benzol-bórsavat reagáltatva 2-(3-(trifluor-metil)-fenil)-4-etil-anilint;

2-bróm-4-izopropil-anilint és 3,4-diklór-benzol-bórsavat reagáltatva 2-(3,4-diklór-fenil)-4-izopropil-anilint;

2-bróm-4-(3-propenil)-anilint és 3-nitrobenzol-bórsavat reagáltatva 2-(3-nitro-fenil)-3-propenil-anilint;

2-bróm-4-propil-anilint és 3-nitro-benzol-bórsavat reagáltatva 2-(3-nitro-fenil)-4-propil-anilint;

2-bróm-4-(*n*-butil)-anilint és 3-nitro-benzol-bórsavat reagáltatva 2-(3-nitrofenil)-4-(*n*-butil)-anilint;

2-bróm-4-(*n*-hexil)-anilint és benzol-bórsavat reagáltatva 2-fenil-4-(*n*-hexil)-anilint;

2-bróm-4-pentil-anilint és 3-nitro-benzol-bórsavat reagáltatva 2-(3-nitro-fenil)-4-pentil-anilint;

2-bróm-4-benzil-anilint és 3,4-diklór-benzol-bórsavat reagáltatva 2-(3,4-diklór-fenil)-4-benzil-anilint;

2-bróm-4-(ciklopentil-metil)-anilint és 3-klór-benzol-bórsavat reagáltatva 2-(3-klór-fenil)-4-(ciklopentil-metil)-anilint;

2-bróm-4-(ciklopropil-metil)-anilint és 3-nitro-benzol-bórsavat reagáltatva 2-bróm-4-ciklopropil-metil-anilint;

2-bróm-4-(metil-tio-metil)-anilint és 3-klór-benzol-bórsavat reagáltatva 2-(3-klór-fenil)-4-(metil-tio-metil)-anilint;

2-bróm-4-(metil-szulfonil-metil)-anilint és benzol-bórsavat reagáltatva 2-fenil-4-(metil-szulfonil-metil)-anilint;

2-bróm-4-(ciklopentil-metil)-anilint és 2,3-diklór-benzol-bórsavat reagáltatva 2-(2,3-diklór-fenil)-4-(ciklopentil-metil)-anilint; és

2-bróm-4-(ciklopentil-metil)-anilint és 3-nitro-benzol-bórsavat reagáltatva 2-(3-nitro-fenil)-4-(ciklopentil-metil)-anilint állíthatunk elő.

5. példa

6-(4-piridil-metil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolin előállítása

5/A) (I) képlet szerinti vegyület, melyben R¹ jelentése 4-piridil-metil-csoport, R² jelentése pedig 3-nitro-fenil-csoport

4-[4-amino-3-(3-nitro-fenil)-benzil]-piridint (600 mg) nitrogéngáz alatt glicerinnel (489 mg) és arzén-pentoxiddal (325 mg) elegyítünk. A reakcióelegyet 100 °C-on 30 percig melegítettük, majd cseppenként tömény kénsavat (406 mg) adtunk hozzá, és további 2 órán keresztül 150 °C-on melegítettük. A reakció előrehaladását TLC-vel követtük

nyomon (9:1 arányú hexán/etil-acetát elegy). Amikor a TLC alapján megállapítottuk, hogy a kiindulási anyag több, mint 90 %-a átalakult, a reakcióelegy melegítését megszüntettük, majd jeget (kb. 1 g), és az elegy lúgosítása érdekében ammónium-hidroxidot adtunk hozzá. A csapadékot kiszűrtük az elegyből, vízzel mostuk és levegőn szárítottuk.

A képződött szilárd anyagot forró etil-acetátban szuszpendáltuk és leszűrtük. A szűrletet bekonzcentráltuk és preparatív vékonyréteg-kromatográfiával (hexán/etil-acetát 4:1) kromatografáltuk, és a legnagyobb R_f értékkel rendelkező sávot izoláltuk, miáltal viszkózus sárga olajént 181 mg 6-(4-piridil-metil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolint kaptunk. A terméket dietil-éterből átkristályosítva világossárga szilárd anyagot kaptunk.

Jellemző analitikai adatok: op.: 131-143 °C; elemi analízis: számított (tapasztalati): C: 73,89 (73,90), H: 4,43 (4,50), N: 12,31 (12,30);

^1H NMR (CDCl_3) delta: 4,21 (s, 2H), 7,21 (d, 2H, $J=5,9$ Hz), 7,48 (dd, 1H, $J=8,3$ Hz, $J=4,2$ Hz), 7,6 (d, 1H, $J=2$ Hz), 7,66 (dd, 1H, $J=8$ Hz, $J=7,7$ Hz), 7,7 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 8,03 (ddd, 1H, $J=7,7$ Hz, $J=1,4$ Hz, $J=1,2$ Hz), 8,2 (dd, 1H, $J=8,3$ Hz, $J=1,7$ Hz, $J=1,2$ Hz), 8,28 (ddd, 1H, $J=8$ Hz, $J=1,44$ Hz, $J=1,2$ Hz), 8,55 (m, 3H), 8,93 (dd, 1H, $J=4,2$ Hz, $J=1,7$ Hz).

5/B) Egyéb (I) képlet szerinti vegyületek, melyekben R^1 és R^2 jelentése változó

Az 5/A példában leírt eljárást követve, és a 4-[4-amino-3-(3-nitro-fenil)-benzil]-piridint más kiindulási vegyületekkel helyettesítve egyéb (I) képlet szerinti vegyületeket is előállítottunk. Az alábbiakban felsoroljuk az alkalmazott kiindulási vegyületeket és a megfelelő termék vegyületeket, melyeket a fenti eljárással állítottunk elő.

2-fenil-4-izopropil-anilinból 6-izopropil-8-fenil-kinolint (olaj);

2-(3-nitro-fenil)-4-izopropil-anilinból 6-izopropil-8-(3-nitro-fenil)-kinolint (olaj);

4-benzil-2-(3-nitro-fenil)-anilinból 6-benzil-8-(3-nitro-fenil)-kinolint (op.: 101-103 °C);

2-(3-klór-4-fluor-fenil)-4-metil-anilinból 6-metil-8-(3-klór-4-fluor-fenil)-kinolint (op.: 96-114 °C);

2-(3-klór-4-fluor)-4-izopropil-anilinból 6-izopropil-8-(3-klór-4-fluor-fenil)-kinolint (olaj);

4-benzil-2-(3-klór-4-fluor-fenil)-anilinból 6-benzil-8-(3-klór-4-fluor-fenil)-kinolint (olaj);

2-(3-klór-4-fluor-fenil)-4-(4-piridil-metil)-anilinból 6-(4-piridil-metil)-8-(3-klór-4-fluor-fenil)-kinolint (olaj);

2-(4-klór-fenil)-4-metil-anilinból 6-metil-8-(4-klór-fenil)-kinolint (op.: 96-98 °C);

2-(4-klór-fenil)-4-izopropil-anilinból 6-izopropil-8-(4-klór-fenil)-kinolint (olaj);

4-benzil-2-(4-klór-fenil)-anilinból 6-benzil-8-(4-klór-fenil)-kinolint (olaj) állítottunk elő.

5/C Egyéb (I) képlet szerinti vegyületek, melyekben R¹ és R² jelentése változó

Az 5/A példában leírt eljárást követve és más kiindulási vegyületeket alkalmazva a fentiekén kívül egyéb (I) képlet szerinti vegyületek is előállíthatók; például:

2-(3-(trifluor-metil)-fenil)-4-etil-anilinból 6-etil-8-(3-(trifluor-metil)-fenil)-kinolint;

2-(3,4-diklór-fenil)-4-izopropil-anilinból 6-izopropil-8-(3,4-diklór-fenil)-kinolint;

2-(3-nitro-fenil)-3-propenil-anilinból 6-(3-propenil)-8-(3-nitrofenil)-kinolint;

2-(3-nitro-fenil)-4-propil-anilinból 6-propil-8-(3-nitro-fenil)-kinolint;

2-(3-nitrofenil)-4-butil-anilinból 6-butil-8-(3-nitro-fenil)-kinolint;

2-fenil-4-hexil-anilinból 6-hexil-8-fenil-kinolint;

2-(3-nitro-fenil)-4-pentil-anilinból 6-pentil-8-(3-nitro-fenil)-kinolint;

2-(3,4-diklór-fenil)-4-benzil-anilinból 6-benzil-8-(3,4-diklór-fenil)-kinolint;

2-(3-metoxi-karbonil-fenil-4-(3-piridil-metil)-anilinból 6-(3-piridil-metil)-8-(3-metoxi-karbonil-fenil)-kinolint;

2-(3-metoxi-karbonil-fenil-4-(2-piridil-metil)-anilinból 6-(2-piridil-metil)-8-(3-metoxi-karbonil-fenil)-kinolint;

2-(3-klór-fenil)-6-(ciklopentil-metil)-anilinból 6-(ciklopentil-metil)-8-(3-klór-fenil)-kinolint;

2-(3-nitro-fenil)-4-(ciklopropil-metil)-anilinból 6-

(cikloporpil-metil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolint;

2-(3-klór-fenil)-4-(metil-tio-metil)-anilinból 6-(metil-tio-metil)-8-(3-klór-fenil)-kinolint;

2-fenil-4-(metil-szulfonil-metil)-anilinból 6-(metil-szulfonil-metil)-8-fenil-kinolint;

2-(3,4-diklór-fenil)-4-(ciklopentil-metil)-anilinból 6-(ciklopentil-metil)-8-(3,4-diklór-fenil)-kinolint; és

2-(3-nitro-fenil)-4-(ciklohexil-metil)-anilinból 6-(ciklohexil-metil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolint állíthatunk elő.

6. példa

6-izopropil-8-bróm-kinolin előállítása

6/A (5) képlet szerinti vegyület, melyben R¹ jelentése izopropilcsoport

Az Aldrich Chemical Co.-tól kapott 2-bróm-4-izopropil-anilint (3,0 g), glicerint (2,8 ml) és arzén-pentoxidot (3,22 g) elegyítettünk, és az elegyet 100 °C-ra melegítettük. A reakcióelegyhez cseppenként tömény kénsavat (1,9 ml) adtunk, majd 150 °C-on 2,5 órán keresztül melegítettük. A képződött fekete olajat cseppenként telített NaHCO₃ oldat (300 ml) és etil-acetát (100 ml) kevert elegyéhez adtuk. A hozzáadás befejezése után a reakcióelegyet 30 percig kevertük, majd etil-acetáttal (2 x 200 ml) extraháltuk. A szerves fázisokat sóoldattal mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bekonzcentráltuk.

A kapott anyagot szilikagélen végzett kromatografálással (30:70 arányú etil-acetát/hexán elegyet alkalmazva) tovább tisztítottuk és izoláltuk, miáltal barna olajként 2,5 g 6-izopropil-8-bróm-kinolint kaptunk.

Jellemző analitikai adatok; elemi összetétel analízis: számított (tapasztalati): C: 57,62 (57,65), H: 4,84 (4,78), N: 5,60 (5,57);

^1H NMR (CDCl_3) delta: 1,34 (d, 6H, $J=6,9$ Hz), 3,05 (m, 1H, $J=6,9$ Hz), 7,42 (dd, 1H, $J=4,2$ Hz, $J=8,3$ Hz), 7,57 (d, 1H, $J=1,8$ Hz), 7,97 (d, 1H, $J=1,8$ Hz), 8,1 (dd, 1H, $J=8,3$ Hz, $J=1,7$ Hz) és 8,9 (dd, 1H, $J=4,2$ Hz, $J=1,7$ Hz).

7. példa

6-izopropil-8-(3-nitro-fenil)-kinolin-hidroklorid

7/A (I) képlet szerinti vegyület, melyben R^1 jelentése izopropilcsoport, és R^2 jelentése 3-nitro-fenil-csoport

6-izopropil-8-bróm-kinolint (1,15 g) 46 ml etanol/benzol (1:1) elegyben oldottunk. A kapott oldathoz egymás után 3-nitro-benzol-bórsavat (1,4 g), Na_2CO_3 oldatot (2M, 9,2 ml) és tetrakis-(trifenil-foszfin)-palládiumot (0,23 g) adtunk. A reakcióelegyet 6 órán keresztül refluxáltuk, majd lehűtöttük és bekonzentráltuk. A kapott maradékot 75 ml víz és 100 ml etil-acetát között osztottuk meg, és etil-acetáttal (2 x 100 ml) extraháltuk. Az extraktumokat magnézium-szulfáton szárítottuk, leszűrtük, bekonzentráltuk,

majd szilikagélen (20:80 arányú etil-acetát/hexán elegy alkalmazásával) kromatografáltuk, miáltal némileg szennyezett sárga olajként 1,2 g 6-izopropil-8-(3-nitro-fenil)-kinolint kaptunk. A kívánt terméket tiszta alakjában hidroklorid sójának átkristályosításával kaptuk. Az olajat 25 ml 10 %-os metanol/metilén-klorid elegyben feloldottuk, melyhez 1 M HCl/Et₂O oldatot (100 ml) adtunk. Az oldatot 10 percig kevertük, majd bekonzentráltuk. A képződött fehér szilárd anyagot etil-acetát/etanol elegyből átkristályosítottuk, miáltal halványsárga kristályokként 0,74 g 6-izopropil-8-(3-nitro-fenil)-kinolint kaptunk.

Jellemző analitikai adatok: elemi összetétel analízis: számított (mért): C: 65,75 (65,92), H: 5,21 (5,21), N: 8,52 (8,67);

¹H NMR (DMSO) delta: 1,37 (d, 6H, J=6,9 Hz), 3,2 (m, 1H, J=6,9 Hz), 7,81 (m, 2H), 7,92 (d, 1H, J=1,9 Hz), 8,09 (d, 1H, J=1,9 Hz), 8,11 (m, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,7 (dd, 1H, J=1,5 Hz, J=8,3 Hz), 8,9 (dd, 1H, J=4,7 Hz, J=8,3 Hz).

8. példa

6-metil-8-bróm-kinolin előállítása

8/A (5) képlet szerinti vegyület, melyben R¹ jelentése metilcsoport, X jelentése pedig brómatom

2-bróm-4-metil-anilinból (5 g), glicerinnél (6,7 g) és

arzén-pentoxidból (3,9 g) sűrű szuszpenziót készítettünk, s azt 100 °C-on 30 percig melegítettük. Az elegyhez cseppenként tömény kénsavat (4,9 g) adtunk, s 150 °C-on két óra hosszat melegítettük. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával (9:1 arányú hexán/etil-acetát elegy alkalmazásával) követtük nyomon. A reakció lejátszódása után az elegyhez vizet adtunk, telített NaHCO₃ oldattal lúgosítottuk, etil-acetáttal extraháltuk, s a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítottuk. A kívánt terméket oszlopkromatográfiával (9:1 arányú hexán/etil-acetát elegy) izoláltuk és tisztítottuk, miáltal sárga folyadékként 1,8 g 6-metil-8-bróm-kinolint kaptunk.

Jellemző analitikai adatok: ¹H NMR (CDCl₃) delta: 2,5 (s, 3H), 7,4 (dd, 1H, J=8,3 Hz, J=4,3 Hz), 7,52 (bs, 1H), 7,9 (d, 1H, J=1,8 Hz), 8,07 (dd, 1H, J=8,3 Hz, J=1,7 Hz), 8,88 (dd, 1H, J=4,3 Hz, J=1,7 Hz).

8/B) (5) képlet szerinti vegyületek, melyekben R¹ jelentése változó

A 8/A példában leírt eljárást követve a megadott kiindulási vegyületekből az alábbi termék vegyületek állíthatók elő; például, előállíthatunk:

2-bróm-4-izopropil-anilint és glicerint reagáltatva 6-izopropil-8-bróm-kinolint;

2-bróm-4-metil-anilint és glicerint reagáltatva 6-metil-8-bróm-kinolint;

2-bróm-4-benzil-anilint és glicerint reagáltatva
6-benzil-8-bróm-kinolint;

2-bróm-4-(4-piridil-metil)-anilint és glicerint
reagáltatva 6-(4-piridil-metil)-8-bróm-kinolint;

2-bróm-4-etil-anilint és glicerint reagáltatva
6-etil-8-bróm-kinolint;

2-bróm-4-(3-propenil)-anilint és glicerint reagáltatva
6-(3-propenil)-8-bróm-kinolint;

2-bróm-4-propil-anilint és glicerint reagáltatva 6-
propil-8-bróm-kinolint;

2-bróm-4-(n-butyl)-anilint és glicerint reagáltatva 6-
(n-butyl)-8-bróm-kinolint;

2-bróm-4-pentil-anilint és glicerint reagáltatva
6-pentil-8-bróm-kinolint;

2-bróm-4-hexil-anilint és glicerint reagáltatva
6-hexil-8-bróm-kinolint;

2-bróm-4-(3-piridil-metil)-anilint és glicerint
reagáltatva 6-(3-piridil-metil)-8-bróm-kinolint;

2-bróm-4-(2-piridil-metil)-anilint és glicerint
reagáltatva 6-(2-piridil-metil)-8-bróm-kinolint;

2-bróm-4-(ciklopentil-metil)-anilint és glicerint
reagáltatva 6-(ciklopentil-metil)-8-bróm-kinolint;

2-bróm-4-(ciklopropil-metil)-anilint és glicerint
reagáltatva 6-(ciklopropil-metil)-8-bróm-kinolint;

2-bróm-4-(metil-tio-metil)-anilint és glicerint
reagáltatva 6-(metil-tio-metil)-8-bróm-kinolint; és

2-bróm-4-(metil-szulfonil-metil)-anilint és glicerint
reagáltatva 6-(metil-szulfonil-metil)-8-bróm-kinolint.

9. példa

6-metil-8-(3-nitro-fenil)-kinolin előállítása

9/A) (I) képlet szerinti vegyület, melyben R^1 jelentése metilcsoport, R^2 jelentése pedig 3-nitro-fenil-csoport

6-metil-8-bróm-kinolin (1,0 g), 3-nitro-benzol-bórsav (0,63 g) (melyet a Lancaster Chemicals-tól vásároltunk), 2 M NaCO_3 oldat (1,9 ml), metanol (6,5 ml) és benzol (32 ml) elegyéhez palládium-tetrakisz-trifenil-foszfint (0,47 g) adtunk. Az elegyet refluxálással 6 órán keresztül melegítettük. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával követtük nyomon. A reakció teljes lejátszódása után az elegyet lehűtöttük és az oldószereket eltávolítottuk. A maradékhoz etil-acetátot adtunk, s az oldatot nátrium-szulfát lapon szűrtük. Az oldatot bekonzcentráltuk, s a kívánt terméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiával tisztítottuk és izoláltuk, miáltal sárga olajként 6-metil-8-(3-nitro-fenil)-kinolint (983 mg) kaptunk.

Elemi összetétel analízis: [számított (tapasztalati)]:

C: 72,72 (72,63), H: 4,58 (4,32), N: 10,60 (10,72).

9/B) (I) képlet szerinti vegyületek, melyekben R^1 és R^2 jelentése változó

Azok az (I) képlet szerinti vegyületek, melyeket az 1., 2., 3., 4. és 5. példában leírt eljárásokat követve (azaz az [A]

reakcióvázlat szerint) állítottunk elő, a 6., 7., 8. és 9. példában leírt eljárásokat követve (vagyis a [B] reakcióvázlat szerint) szintén előállíthatók. Például:

6-izopropil-8-bróm-kinolint benzol-bórsavval reagáltatva
6-izopropil-8-fenil-kinolint;

6-izopropil-8-bróm-kinolint 3-nitro-benzol-bórsavval
reagáltatva 6-izopropil-8-(3-nitro-fenil)-kinolint;

6-benzil-8-bróm-kinolint 3-nitro-benzol-bórsavval
reagáltatva 6-benzil-8-(3-nitro-fenil)-kinolint;

6-metil-8-bróm-kinolint 3-klór-4-fluor-benzol-bórsavval
reagáltatva 6-metil-8-(3-klór-4-fluor-fenil)-kinolint;

6-izopropil-8-bróm-kinolint 3-klór-4-fluor-benzol-
bórsavval reagáltatva 6-izopropil-8-(3-klór-4-fluor-fenil)-
kinolint;

6-benzil-8-bróm-kinolint 3-klór-4-fluor-benzol-bórsavval
reagáltatva 6-benzil-8-(3-klór-4-fluor-fenil)-kinolint;

6-(4-piridil-metil)-8-bróm-kinolint 3-klór-4-fluor-
benzol-bórsavval reagáltatva 6-(4-piridil-metil)-8-(3-klór-
4-fluor-fenil)-kinolint;

6-metil-8-bróm-kinolint 4-klór-benzol-bórsavval
reagáltatva 6-metil-8-(4-klór-fenil)-kinolint;

6-izopropil-8-bróm-kinolint 4-klór-benzol-bórsavval
reagáltatva 6-izopropil-8-(4-klór-fenil)-kinolint;

6-benzil-8-bróm-kinolint 4-klór-benzol-bórsavval
reagáltatva 6-benzil-8-(4-klór-fenil)-kinolint állíthatunk
elő.

9/C) (I) képlet szerinti vegyületek, melyekben R^1 és R^2 jelentése változó

A 9/A példában leírt eljárást követve, és eltérő kiindulási vegyületeket alkalmazva a fentiekén kívül egyéb (I) képlet szerinti vegyületek is előállíthatók. Például:

6-etil-8-bróm-kinolint és 3,4-diklór-benzol-bórsavat reagáltatva 6-etil-8-(3,4-diklór-fenil)-kinolint;

6-(3-propenil)-8-bróm-kinolint és 3-(trifluor-metil)-benzol-bórsavat reagáltatva 6-(3-propenil)-8-[3-(trifluor-metil)-fenil]-kinolint;

6-propil-8-bróm-kinolint és 3-nitro-benzol-bórsavat reagáltatva 6-propil-8-(3-nitro-fenil)-kinolint;

6-(n-butyl)-8-bróm-kinolint és 3-klór-benzol-bórsavat reagáltatva 6-(n-butyl)-8-(3-klór-fenil)-kinolint;

6-pentil-8-bróm-kinolint és 3,4-diklór-benzol-bórsavat reagáltatva 6-pentil-8-(3,4-diklór-fenil)-kinolint;

6-hexil-8-bróm-kinolint és 3-nitro-benzol-bórsavat reagáltatva 6-hexil-8-(3-nitro-fenil)-kinolint;

6-(3-piridil-metil)-8-bróm-kinolint és 3-nitro-benzol-bórsavat reagáltatva 6-(3-piridil-metil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolint;

6-(2-piridil-metil)-8-bróm-kinolint és 3-klór-benzol-bórsavat reagáltatva 6-(2-piridil-metil)-8-(3-klór-fenil)-kinolint;

6-(ciklopentil-metil)-8-bróm-kinolint és 3-klór-4-fluor-benzol-bórsavat reagáltatva 6-(ciklopentil-metil)-8-(3-klór-4-fluor-fenil)-kinolint;

6-(ciklopropil-metil)-8-bróm-kinolint és benzol-bórsavat reagáltatva 6-(ciklopropil-metil)-8-fenil-kinolint;

6-(metil-tio-metil)-8-bróm-kinolint és benzol-bórsavat reagáltatva 6-(metil-tio-metil)-8-fenil-kinolint; és

6-(metil-szulfonil-metil)-8-bróm-kinolint és 3-nitro-benzol-bórsavat reagáltatva 6-(metil-szulfonil-metil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolint állíthatunk elő.

10. példa

8-(3-klór-fenil)-6-kinolin-karboxi-aldehid előállítás

10/A (I) képlet szerinti vegyület, melyben R¹ jelentése bróm-metil-csoport

A 9. példában leírt és [B] reakcióvázlatban bemutatott eljárás alapján előállított 6-metil-8-(3-klór-fenil)-kinolint (1,64 g) 30 ml szén-tetrakloriddal elegyítettük, és az elegyet refluxálási hőmérsékletre melegítettük. A reakcióelegyhez N-bróm-szukcinimidet (1,34 g) és 2,2'-azo-bisz-(2-metil-propionitrilt) (0,025 g) adtunk, s 250 W-os izzóval egy órán keresztül megvilágítottuk. A reakcióelegyet ezután további két óra hosszat kevertük. A reakció előrehaladását (9:1 arányú hexán/etil-acetát elegyet alkalmazva) vékonyréteg-kromatográfiával követtük nyomon. A reakció teljes lejátszódása után a reakcióelegyet 0 °C-ra hűtöttük, s 1 cm-es szilikagél rétegen lévő 2 cm-es nátrium-szulfát rétegen keresztül leszűrtük. A szűrletet bekonzcentráltuk, miáltal fő hányadában dibrómozott

vegyületből és kisebb hányadában monobrómozott vegyületből álló elegyként 2,26 g sárga olajat kaptunk. A nyers olajat (1,84 g) 25 ml kloroformban feloldottuk, s cseppenként metilén-kloridban (30 ml) oldott *n*-butil-ammónium-dikromáthoz (19,4 g) adtuk, s az elegyet 4 órán keresztül refluxáltuk. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre hűtöttük, szilikagélen leszűrtük, éterrel eluáltuk és bekonzcentráltuk. A maradékot 70:30 arányú hexán/etil-acetát elegyben kromatografáltuk, miáltal 8-(3-klór-fenil)-6-kinolin-karboxi-aldehidet (0,93 g) kaptunk.

Jellemző analitikai adatok: ^1H NMR (CDCl_3) delta: 7,41 (m, 2H), 7,52 (dd, 1H, $J=5,2$ Hz, $J=4,2$ Hz), 7,6 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 8,19 (d, 1H, $J=1,9$ Hz), 8,38 (d, 1H, $J=1,9$ Hz), 8,4 (dd, 1H, $J=5,2$ Hz, $J=1,8$ Hz), 9,6 (dd, 1H, $J=4,2$ Hz, $J=1,8$ Hz), 10,22 (s, 1H);

elemi összetétel analízis $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{ClNO}$ -ra [számított (tapasztalati)]: C: 71,78 (71,79), H: 3,77 (3,81), N: 5,23 (5,39).

10/B (I) képlet szerinti vegyületek, melyekben R^1 jelentése bróm-metil-csoport, R^2 jelentése pedig változó

A 10/A példában leírt eljárást követve az alábbiakban megadott kiindulási vegyületekből a következő (I) képlet szerinti vegyületek állíthatók elő (melyekben R^1 jelentése bróm-metil-csoport). Például:

6-metil-8-(3-nitro-fenil)-kinolint 8-(3-nitro-fenil)-6-

kinolin-karboxi-aldehiddé;

6-metil-8-fenil-kinolint 8-fenil-6-kinolin-karboxi-aldehiddé;

6-metil-8-(3-klór-fenil)-kinolint 8-(3-klór-fenil)-6-kinolin-karboxi-aldehiddé;

6-metil-8-[3-(trifluor-metil)-fenil]-kinolint 8-[3-(trifluor-metil)-fenil]-6-kinolin-karboxi-aldehiddé;

6-metil-8-(3-klór-4-fluor-fenil)-kinolint 8-(3-klór-4-fluor-fenil)-6-kinolin-karboxi-aldehiddé;

6-metil-8-(3,4-diklór-fenil)-kinolint 8-(3,4-diklór-fenil)-6-kinolin-karboxi-aldehiddé; és

6-metil-8-(4-klór-fenil)-kinolint 8-(4-klór-fenil)-6-kinolin-karboxi-aldehiddé alakíthatunk.

11. példa

6-(1-hidroxi-etil)-8-(3-klór-fenil)-kinolin előállítás

11/A) (I) képlet szerinti vegyület, melyben R¹ jelentése 1-hidroxi-etil-csoport

8-(3-klór-fenil)-6-kinolin-karboxi-aldehidet (0,8 g) 20 ml tetrahidrofuránban oldottunk, s az oldatot -78 °C-ra hűtöttük. Az oldathoz 5 percen keresztül dietil-éterben metil-lítiumot (4,5 ml, 1,4 M) csepegtettünk. Az oldatot 20 percig kevertük, 50 ml telített ammónium-klorid oldatba öntöttük, 5 percig kevertük, majd etil-acetáttal (2 x 75 ml) extraháltuk. Az extraktumokat elegyítettük, magnézium-szulfáton szárítottuk és bekonzentráltuk. A maradékot

szilikagélen (30:70 arányú etil-acetát/hexán eleggyel) kromatografáltuk, miáltal sárga olajként 0,72 g 6-(1-hidroxi-etil)-8-(3-klór-fenil)-kinolint kaptunk.

Jellemző analitikai adatok: ^1H NMR (CDCl_3) delta: 1,6 (d, 3H, $J=6,5$ Hz), 5,1 (q, 1H, $J=6,5$ Hz), 7,4 (m, 3H), 7,55 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,7 (d, 1H, $J=1,9$ Hz), 7,8 (d, 1H, $J=1,9$ Hz), 8,18 (dd, 1H, $J=8,3$ Hz, $J=1,8$ Hz), 8,9 (dd, 1H, $J=4,2$ Hz, $J=1,8$ Hz).

11/B) (I) képlet szerinti vegyület, melyben R^1 jelentése formilcsoport, R^2 jelentése pedig változó

A 11/A példában leírt eljárást követve az alábbiakban megadott kiindulási vegyületekből a következő (I) képlet szerinti vegyületek állíthatók elő (melyekben R^1 jelentése formil-csoport). Például:

8-(3-nitro-fenil)-6-kinolin-karboxi-aldehidből és metil-lítiumból 6-(1-hidroxi-etil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolint;

8-fenil-6-kinolin-karboxi-aldehidből és *n*-butil-magnézium-kloridból 6-(1-hidroxi-pentil)-8-fenil-kinolint;

8-(3-klór-fenil)-6-kinolin-karboxi-aldehidből és etil-lítiumból 6-(1-hidroxi-propil)-8-(3-klór-fenil)-kinolint;

8-[3-(trifluor-metil)-fenil]-6-kinolin-karboxi-aldehidből és hexil-magnézium-klordiból 6-(1-hidroxi-heptil)-8-[3-(trifluor-metil)-fenil]-kinolint;

8-(3-klór-fenil)-6-kinolin-karboxi-aldehidből és metil-magnézium-kloridból 6-(1-hidroxi-etil)-8-(3-klór-fenil)-

kinolint;

8-(3-klór-4-fluor-fenil)-6-kinolin-karboxi-aldehidből és metil-lítiumból 6-(1-hidroxi-etil)-8-(3-klór-4-fluor-fenil)-kinolint;

8-(3,4-diklór-fenil)-6-kinolin-karboxi-aldehidből és propil-lítiumból 6-(1-hidroxi-butyl)-8-(3,4-diklór-fenil)-kinolint; és

8-(3-klór-fenil)-6-kinolin-karboxi-aldehidből és hexil-lítiumból 6-(1-hidroxi-heptil)-8-(4-klór-fenil)-kinolint állíthatunk elő.

12. példa

6-(4-piridil-N-oxid-metil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolin előállítás

6-(4-piridil-metil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolin (100 mg) diklór-metánban (10 ml) készített oldatához nitrogéngáz alatt szobahőmérsékleten *m*-klór-peroxi-benzoésavat (59 mg) adtunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3,5 órán keresztül kevertük. A reakció előrehaladását TLC-vel követtük nyomon. A reakció teljes lejátszódása után a reakcióelegyet preparatív vékonyréteg-kromatográfiával feldolgoztuk, miáltal krémszínű kristályokként 6-(4-piridil-N-oxid-metil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolint (87 mg) kaptunk.

Jellemző analitikai adatok: ^1H NMR (CDCl_3) delta: 4,21 (s, 2H), 7,13 (d, 2H, $J=5,2$ Hz), 7,43 (dd, 1H, $J=8,2$ Hz, $J=4,2$ Hz), 7,5 (d, 1H, $J=1,9$ Hz), 7,6 (dd, 1H, $J=8$ Hz, $J=8$ Hz),

7,7 (d, 1H, J=1,9 Hz), 7,95 (ddd, 1H, J=7,7 Hz, J=1,4 Hz, J=1,3 Hz), 8,13 (d, 2H, J=5,2 Hz), 8,18 (dd, 1H, J=8,2 Hz, J=1,7 Hz), 8,21 (ddd, 1H, J=8,2 Hz, J=1,4 Hz, J=1,3 Hz), 8,55 (dd, 1H, J=1,3 Hz, J=1,3 Hz), 8,92 (dd, 1H, J=4,2 Hz, J=1,7 Hz).

13. példa

([B-1] és [B] reakcióvázlat)

6-(bróm-metil)-8-bróm-kinolin előállítás

(5) képlet szerinti vegyület, melyben R¹ jelentése bróm-metil-csoport, és R² jelentése brómatom

3,7 g (16,66 mmól) 6-metil-8-bróm-kinolint 85 ml széntetrakloridban feloldottunk, és az oldathoz 3 g N-brómszukcinamidot (16,66 mmól), majd katalitikus mennyiségű azobisz-izobutironitrilt (AIBN) adtunk. A reakcióelegyet nitrogéngáz alatt refluxálással 1,5 órán át melegítettük, lámpával megvilágítottuk, lehűtöttük, majd 100 ml vízbe öntöttük. A szerves fázist elkülönítettük, vízzel (100 ml) és sóoldattal (100 ml) mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bekonzentráltuk, miáltal barna szilárd anyagot kaptunk. Etil-acetát/hexán elegyből kikristályosítva 2,84 g (9,44 mmól) világosbarna kristályokat kaptunk. A szűrletet bekonzentráltuk, és a maradékot az előzővel megegyező oldószer-rendszerből kikristályosítottuk, miáltal egy második adag barna kristályt (0,77 g, 2,56 mmól) kaptunk. A bekonzentrált

szűrlet szilikagélen 20 %-os etil-acetát/hexán eleggyel végzett kromatografálásával barna szilárd anyagként 0,59 g (1,96 mmól) 6-(bróm-metil)-8-bróm-kinolint (összesen 4,2 g, 13,95 mmól, 84 %-os kitermelés) kaptunk (op.: 156,2-157,8 °C).

6-(N-pirrolidinil-metil)-8-bróm-kinolin előállítása

(5) képlet szerinti vegvület, melyben R¹ jelentése pirrolidinil-metil-csoport, R² jelentése pedig brómatom

0,62 g (2,1 mmól) 6-(bróm-metil)-8-bróm-kinolint 15 ml tetrahidrofuránban szuszpendáltunk, majd nitrogéngáz alatt pirrolidint (0,38 ml, 4,6 mmól) csepegtettünk hozzá. A reakcióelegyet 1,5 órán át kevertük, majd 50 ml félig telített NaHCO₃ oldatba és 25 ml etil-acetátba öntöttük. A szerves fázist vízzel (20 ml) és sóoldattal (25 ml) mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, leszűrtük és bekonzentráltuk. A maradék szilikagélen 5 %-os MeOH/CH₂Cl₂ eleggyel végzett "flash" kromatografálásával sötét olajként 0,44 g (1,51 mmól, 72 %) 6-(N-pirrolidinil-metil)-8-bróm-kinolint kaptunk.

6-(N-pirrolidinil-metil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolin előállítása

(5) képlet szerinti vegvület, melyben R¹ jelentése pirrolidinil-metil-csoport, R² jelentése pedig 3-nitro-

fenil-csoport

0,32 g (1,1 mmól) 6-(N-pirrolidinil-metil)-8-bróm-kinolint nitrogéngáz alatt 10 ml 1:1 arányú EtOH/benzol elegyben oldottunk. Az oldathoz egymást követően 3-nitro-fenil-bórsavat (0,37 g, 2,2 mmól), 2M Na₂CO₃ oldatot (2,2 ml, 4,4 mmól) és tetrakis-(trifenil-foszfín)-palládiumot [Pd(PPh₃)₄] (0,05 g, 0,044 mmól) adtunk, és a reakcióelegyet 4 órán keresztül refluxáltuk, majd lehűtöttük, vízbe (15 ml) öntöttük, s etil-acetáttal (15 ml) extraháltuk. A szerves fázist vízzel (10 ml) és sóoldattal (10 ml) mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, leszűrtük és bekonzentráltuk. A maradékot 10 %-os metanol/diklór-metán eleggyel kromatografáltuk, miáltal sárga olajként 0,29 g (0,87 mmól) 6-(N-pirrolidinil-metil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolint kaptunk. Ezt az olajat 15 ml etil-acetátban feloldottuk, s telített HCl/EtOAc eleggyel hidroklorid só alakítottunk ki. A maradékot bekonzentráltuk és etanol/etil-acetát/éter/hexán elegyből kikristályosítottuk, miáltal sárga kristályokként 0,29 g (0,71 mmól, 65 %) 6-(N-pirrolidinil-metil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolin-dihidrokloridot kaptunk (op.: 223-225 °C).

6-(N-pirrolidinonil-metil)-8-bróm-kinolin**előállítás**

(5) képlet szerinti vegvület, melyben R¹ jelentése pirrolidinonil-metil-csoport, R² jelentése pedig brómatom

8-bróm-6-(N-pirrolidinonil-metil)-kinolint (1,05 mmól)
3-nitro-bórsavval (2,1 mmól), 2M Na₂CO₃ oldattal (4,2 mmól)
és Pd(PPh₃)₄-nal (0,04 mmól) reagáltattunk, miáltal
fehér kristályokként 8-(3-nitro-fenil)-6-(N-pirrolidinonil-
metil)-kinolint (0,55 mmól; 52 %) kaptunk (op.: 127,4-128,3
°C).

14. példa

([C-3] reakcióvázlat)

6-(pirrolil-metil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolin előállítás

(I) képlet szerinti vegyület, melyben R¹ jelentése
pirrolil-metil-csoport, R² jelentése pedig 3-nitro-fenil-
csoport

NaH (0,046 g, 1,9 mmól) 5 ml vízmentes DMF-ben készített
sűrű szuszpenziójához 0,6 g (1,75 mmól) frissen desztillált
pirrolt adtunk. A reakcióelegyet 10 percig kevertük, majd 5
ml DMF-ben oldott 0,6 g (1,75 mmól) 6-(bróm-metil)-8-
(3-nitro-fenil)-kinolint adtunk hozzá, miáltal sötét olasz
képződött. Az oldatot szobahőmérsékleten 2 óra hosszat
kevertük, majd 2 órán át 80 °C-on melegítettük. A
reakcióelegyet lehűtöttük, 150 ml vízbe öntöttük és diklór-
metánnal (4 x 25 ml) extraháltuk. Az elegyített szerves
fázisokat vízzel (50 ml) és sóoldattal (50 ml) mostuk, majd
magnézium-szulfáton szárítottuk. Szűrőssel és
bekoncentrálással szilárd anyagot kaptunk, melyet
szilikagélén 30 %-os etil-acetát/hexán elegy alkalmazásával

"flash" kromatográfiával tisztítottunk, s termékként 0,3 g sárga olajat kaptunk.

Az olajat 15 ml etil-acetátban feloldottuk, s etil-acetát/Hcl elegyből hidroklorid sóit választottunk ki. Az oldatot bekoncentráltuk, s a képződött olajat etanol/éter elegyből kikristályosítottuk, és sárga kristályokként 0,26 g (0,64 mmól; 37 %) 6-(pirrolil-metil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolin-dihidrokloridot kaptunk (op.: 183,2-184,8 °C).

6-(fenil-amino-metil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolin előállítása

(I) képlet szerinti vegyület, melyben R¹ jelentése fenil-amino-metil-csoport, R² jelentése pedig 3-nitro-fenil-csoport

0,5 g (1,46 mmól) 6-(bróm-metil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolint 10 ml etanolban feloldottunk, s az oldathoz 0,15 g (1,61 mmól) anilint és 0,3 g (2,2 mmól) K₂CO₃-ot adtunk. A reakcióelegyet nitrogéngáz alatt 24 óra hosszat refluxáltuk, majd víz (50 ml) és etil-acetát (50 ml) elegyébe öntöttük. A szerves fázist elkülönítettük, vízzel (30 ml) és sóoldattal (30 ml) mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, leszűrtük, bekoncentráltuk, és 30 %-os etil-acetát/hexán elegy alkalmazásával "flash" kromatográfiával tisztítottuk. Szennyezett sárga olajat kaptunk, melyet az előzővel azonos oldószer-rendszer alkalmazásával preparatív TLC-vel tovább tisztítottunk, miáltal 0,2 g sárga olajat kaptunk.

Etil-acetát/hexán elegyből kikristályosítva sárga kristályokként 0,1 g (0,28 mmól, 19 %) 6-(fenil-amino-metil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolint (op.: 149,9-150,5 °C) kaptunk.

**6-(1,2,4-triazolil-metil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolin
előállítás**

(I) képlet szerinti vegyület, melyben R¹ jelentése 1,2,4-triazolil-metil-csoport, R² jelentése pedig 3-nitro-fenil-csoport

6-(bróm-metil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolint (1,75 mmól) refluxáló etil-acetátban 1,2,4-triazollal (3,5 mmól), kálium-karbonáttal (4,38 mmól) és tetrabutil-ammónium-jodiddal (0,18 mmól) reagáltattunk, miáltal sárga kristályokként 6-(1,2,4-triazolil-metil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolint (0,91 mmól, 57 %) kaptunk (op.: 160,7-161,5 °C).

**6-(1,2,4-triazolil-metil)-8-(3-klór-fenil)-kinolin
előállítás**

(I) képlet szerinti vegyület, melyben R¹ jelentése 1,2,4-triazolil-metil-csoport, R² jelentése pedig 3-klór-fenil-csoport

6-(bróm-metil)-8-(3-klór-fenil)-kinolint (1,26 mmól) NaH (1,89 mmól) és 1,2,4-triazol (1,89 mmól) tetrahydrofuranban

készített oldatával 24 órán keresztül reagáltattunk, miáltal világosbarna kristályokként 6-(1,2,4-triazolil-metil)-8-(3-klór-fenil)-kinolin-dihidrokloridot (0,22 mmól, 18 %) kaptunk (op.: 208,1-208,5 °C).

6-(imidazolil-metil)-8-(3-klór-fenil)-kinolin előállítás

(I) képlet szerinti vegyület, melyben R¹ jelentése imidazolil-metil-csoport, R² jelentése pedig 3-klór-fenil-csoport

6-(bróm-metil)-8-(3-klór-fenil)-kinolint (1,7 mmól) -78 °C-on *s*-butil-lítium (1,7 mmól) és imidazol (1,87 mmól) tetrahidrofuránban készített oldatával reagáltattunk, majd a hőmérsékletet egy órára szobahőmérsékletre emeltük, s 6-(imidazolil-metil)-8-(3-klór-fenil)-kinolin-dihidrokloridot (1,35 mmól, 79 %) (op.: 65-65,4 °C) kaptunk.

6-(imidazolil-metil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolin előállítás

(I) képlet szerinti vegyület, melyben R¹ jelentése imidazolil-metil-csoport, R² jelentése pedig 3-nitro-fenil-csoport

6-(bróm-metil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolint (1,28 mmól) *n*-butil-lítium (1,92 mmól) és imidazol (1,92 mmól) tetrahidrofuránban készített oldatával reagáltattunk, először -78 °C-on, majd 24 órán át szobahőmérsékleten,

miáltal 6-(imidazolil-metil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolint (0,52 mmól, 40 %) kaptunk (op.: 129,5-130,5 °C).

15. példa

([C-1] reakcióvázlat)

6-(4-fluor-benzil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolin előállítás

(I) képlet szerinti vegyület, melyben R¹ jelentése 4-fluor-benzil-csoport, R² jelentése pedig 3-nitro-fenil-csoport

0,5 g (1,46 mmól) 6-(bróm-metil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolint 15 ml 1:1 arányú etanol/benzol elegyben oldottunk, majd 0,41 g (2,9 mmól) 4-fluor-fenil-bórsavat, 3 ml (5,8 mmól) 2M nátrium-karbonát oldatot és 0,07 g (0,06 mmól) Pd(PPh₃)₄-t adtunk hozzá. A reakcióelegyet nitrogéngáz alatt 20 percig refluxáltuk, lehűtöttük és vízbe (30 ml) öntöttük, majd etil-acetáttal (30 ml) extraháltuk. A szerves fázist vízzel (25 ml) és sóoldattal (25 ml) mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, leszűrtük és bekonzentráltuk. A maradékot 30 %-os etil-acetát/hexán elegy alkalmazásával "flash" kromatografáltuk, miáltal 0,41 g szennyezett sárga olajat kaptunk, melyet az előzővel azonos oldószer-rendszer alkalmazásával preparatív TLC-vel tovább tisztítottunk. 0,33 g világos olajat kaptunk, amelyet 0 °C-on etil-acetát/hexán elegyből kikristályosítottunk, s fehér kristályokként 0,2 g (0,56 mmól, 36 %) 6-(4-fluor-benzil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolint (op.: 97,7-98,5 °C) kaptunk.

6-(4-metoxi-benzil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolin előállítása

(I) képlet szerinti vegyület, melyben R¹ jelentése 4-metoxi-benzil-csoport, R² jelentése pedig 3-nitro-fenil-csoport

6-(bróm-metil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolint (1,17 mmól) 4-metoxi-bórsavval (3,24 mmól), 2M nátrium-karbonát oldattal (4,68 mmól) és Pd(PPh₃)₄-nal (0,05 mmól) reagáltattunk, miáltal rozsdabarna kristályokként 6-(4-metoxi-benzil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolint (0,49 mmól, 42 %; op.: 117,5-119,1 °C). kaptunk.

16. példa

([B-1] reakcióvázlat)

6-izopropil-8-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-kinolin előállítása

(I) képlet szerinti vegyület, melyben R¹ jelentése izopropil-csoport, R² jelentése pedig 3,4-metilén-dioxi-fenil-csoport

0,84 g (3,36 mmól) 6-izopropil-8-bróm-kinolint 15 ml vízmentes tetrahidrofuránban oldottunk, az oldatot -78 °C-ra hűtöttük, és nitrogén alatt cseppenként *s*-butil-lítiumot (2,7 ml, 3,53 mmól) (1,3 M ciklohexános oldat) adtunk hozzá. A reakcióelegyet 5 percig kevertük, majd ZnCl₂-ot (7 ml 0,5 M THF-os oldat, 3,53 mmól) acsepegtettünk hozzá. A reakcióelegyet egy óra alatt szobahőmérsékletre melegítettük, s cseppenként 0,44 ml (3,7 mmól)

1-bróm-3,4-metilén-dioxi-benzolt, majd 0,19 g 0,17 mmól) $\text{Pd(PPh}_3)_4$ -t adtunk hozzá. A reakcióelegyet 2,5 órán át refluxáltuk, lehűtöttük, víz (25 ml) és etil-acetát (25 ml) elegyébe öntöttük, majd a szerves fázist vízzel (20 ml) és sóoldattal (20 ml) mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, leszűrtük és bekonzcentráltuk. A kapott barna olajat 15 %-os etil-acetát/hexán elegy alkalmazásával "flash" kromatografáltuk, miáltal 0,47 g tiszta, világos olajat kaptunk, melyet etil-acetát/hexán elegyből kikristályosítottunk, s fehér lemezek formájában 0,25 g (0,85 mmól, 25 %) 6-izopropil-8-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-kinolint (op.: 86,6-88,2 °C) kaptunk.

6-izopropil-8-(3-ciano-fenil)-kinolin előállítás

(I) képlet szerinti vegvület, melyben R^1 jelentése izopropil-csoport, R^2 jelentése pedig ciano-fenil-csoport

6-izopropil-8-bróm-kinolint (3,8 mmól) 1,3 M s-butil-lítium oldattal (3,99 mmól), cink-kloriddal (3,8 mmól), 3-ciano-bróm-benzollal (3,8 mmól) és $\text{Pd(PPh}_3)_4$ -nal (0,19 mmól) reagáltattunk, miáltal fehér kristályokként 6-izopropil-8-(3-ciano-fenil)-kinolin-dihidrokloridot (1,1 mmól, 29 %) (op.: 194,8-197,6 °C) kaptunk.

6-izopropil-8-(4-metoxi-fenil)-kinolin előállítása

(I) képlet szerinti vegyület, melyben R¹ jelentése izopropil-csoport, R² jelentése pedig 4-metoxi-fenil-csoport

6-izopropil-8-bróm-kinolint (3 mmól) 1,3 M s-butil-lítium oldattal (3,03 mmól), cink-kloriddal (3 mmól), 4-metoxi-jód-benzollal (3,6 mmól) és Pd(PPh₃)₄-nal (0,15 mmól) reagáltattunk, miáltal világos olajként 6-izopropil-8-(4-metoxi-fenil)-kinolint (0,67 mmól, 23 %) kaptunk.

6-izopropil-8-(4-trifluor-metil-fenil)-kinolin előállítása

(I) képlet szerinti vegyület, melyben R¹ jelentése izopropil-csoport, R² jelentése pedig 4-trifluor-metil-fenil-csoport

6-izopropil-8-bróm-kinolint (2,7 mmól) 1,3 M s-butil-lítium oldattal (2,83 mmól), cink-kloriddal (2,83 mmól), 4-trifluor-metil-jód-benzollal (4,05 mmól) és Pd(PPh₃)₄-nal (0,14 mmól) reagáltatjuk, miáltal piszkosfehér kristályokként 6-izopropil-8-(4-trifluor-metil-fenil)-kinolin-hidrokloridot (0,97 mmól, 36 %) (op.: 167,5-168,4 °C) kaptunk.

17. példa

([B] reakcióvázlat)

3-(trifluor-metánszulfoxi)-benzoesav-metilészter előállítása

(3C) képlet szerinti vegyület, melyben R² jelentése trifluor-metánszulfonil-oxi-csoport

10 g (65,73 mmól) 3-hidroxi-benzoesav-metilésztert 330 ml diklór-metánban oldottunk, s az oldatot 0 °C-ra hűtöttük, majd 45,8 ml (328,65 mmól) trietilamint adtunk hozzá, miáltal világosbarna oldatot kaptunk. Az oldathoz nitrogéngáz alatt adagolótölcséren keresztül 0,5 óra alatt trifluor-metán-szulfonsav-anhidridet (16,6 ml, 98,6 mmól) adtunk, miáltal sötétbarna oldatot kaptunk. A reakcióelegyet telített NaHCO₃ oldatba (200 ml) öntöttük és diklór-metánnal extraháltuk. A szerves fázist vízzel (2 x 100 ml) és sóoldattal (100 ml) mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, leszűrtük és bekonzcentráltuk. 20 %-os etil-acetát/hexán eleggyel végzett "flash" kromatográfiával csekély mértékben szennyezett barna olajat kaptunk, amit 1,6 x 10² Pa nyomáson és 92-94,5 °C hőmérsékleten desztillálva sárga folyadékként 13,79 g (48,52 mmól, 74 %) 3-(trifluor-metán-szulfoxi)-benzoesav-metilésztert kaptunk.

6-izopropil-8-(3-karbometoxi-fenil)-kinolin előállítása

(I) képlet szerinti vegyület, melyben R¹ jelentése izopropil-csoport, R² jelentése pedig 3-metil-benzoát

6-izopropil-8-bróm-kinolint (4,12 mmól) 1,3 M s-butyl-lítium oldattal (4,33 mmól), cink-kloriddal (4,33 mmól), 3-trifluor-szulfoxi-benzoesav-metilészterrel (4,33 mmól) és $\text{Pd(PPh}_3)_4$ -nal (0,21 mmól) reagáltattunk, miáltal 6-izopropil-8-(3-karbometoxi-fenil)-kinolin-hidrokloridot (0,56 g, 1,64 mmól, 40 %) kaptunk, melyet etanol/éter/hexán elegyből kikristályosítva világossárga kristályokat kaptunk (op.: 166,5-167,6 °C).

18. példa

([C-1] reakcióvázlat)

6-(ciano-metil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolin előállítása

(I) képlet szerinti vegyület, melyben R^1 jelentése ciano-metil-csoport, R^2 jelentése pedig 3-nitro-fenil-csoport

1 g 6-(bróm-metil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolint (2,91 mmól) 5 ml diklór-metánban feloldottunk, s ehhez az oldathoz 5 percen át 5 ml diklór-metánban feloldott 0,78 g (2,91 mmól) tetrabutyl-ammónium-cianidot csepegtettünk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 óra hosszat kevertük, majd egy éjszakán keresztül refluxáltuk. Az elegyhez további 0,39 g (1,45 mmól) tetrabutyl-ammónium-cianidot adtunk, s a refluxálást további 3 órán keresztül folytattuk. A reakcióelegyet bekonzentráltuk, majd etil-acetátot (30 ml) és vizet (30 ml) adtunk hozzá. A szerves fázist vízzel (2 x 30 ml) és sóoldattal (30 ml) mostuk, a szerves fázishoz a szuszpendált

szilárd anyag oldhatóvá tétele érdekében diklór-metánt (50 ml) adtunk, majd az oldatot magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bekonzcentráltuk. A maradékot minimális mennyiségű diklór-metánban feloldottuk, szilikagélen abszorbeáltuk, majd szilikagél oszlop tetejére vittük és 50 %-os etil-acetát/hexán eleggyel eluáltuk. Termékként sárga szilárd anyag formájában 0,6 g (2,07 mmól, 71 %) 6-(ciano-metil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolint kaptunk (op.:178,0-180,5 °C).

6-[1-(4-klór-piridazinil)-1-ciano-metil]-8-(3-nitro-fenil)-kinolin előállítása

(I) képlet szerinti vegyület, melyben R¹ jelentése [1-(4-klór-piridazinil)-1-ciano-metil]-csoport, R² jelentése pedig 3-nitro-fenil-csoport

0,45 g (1,56 mmól) 6-(ciano-metil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolint és 0,49 g (3,28 mmól) 1,4-diklór-piridazint nitrogéngáz alatt 15 ml vízmentes DMF-bn oldottunk, s az oldatot 0 °C-ra hűtöttük. A reakcióelegyhez részletekben NaH-et (0,078 g, 3,28 mmól) adtunk, s 0 °C-on 45 percig, majd szobahőmérsékleten 30 percig kevertük. A reakcióelegyet diklór-metánba (150 ml) öntöttük, s 150 ml félig telített NH₄Cl oldatot adtunk hozzá. A szerves fázist elkülönítettük, a vizes fázist pedig diklór-metánnal (100 ml) mostuk. Az elegyített szerves fázisokat vízzel (2 x 100 ml) és sóoldattal (100 ml) mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, leszűrtük és bekonzcentráltuk. 50 %-os etil-acetát/hexán

eleggyel végzett kromatográfiával narancssárga habként 0,51 g (1,27 mmól, 81 %) 6-[1-(4-klór-piridazinil)-1-ciano-metil]-8-(3-nitro-fenil)-kinolint kaptunk.

**6-(piridazinonil-metil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolin
előállítás**

(I) képlet szerinti vegyület, melyben R¹ jelentése piridazinonil-metil-csoport, R² jelentése pedig 3-nitro-fenil-csoport

0,4 g (1 mmól) 6-[1-(4-klór-piridazin)-1-ciano-metil]-8-(3-nitro-fenil)-kinolint 5 ml ecetsav, 5 ml víz és 10 ml tömény sósav elegyében oldottunk. A reakcióelegyet 24 órán át refluxáltuk, majd bekonzentráltuk. A maradékot vízben (25 ml) feloldottuk, és telített NaHCO₃ oldatot (150 ml) és etil-acetátot (100 ml) adtunk hozzá. A szerves fázist vízzel (100 ml) és sóoldattal (100 ml) mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, leszűrtük és bekonzentráltuk, miáltal 0,27 g barna szilárd anyagot kaptunk. A maradékot 5 %-os metanol/diklór-metán elegy alkalmazásával preparatív TLC-vel tisztítottuk, miáltal piszkosfehér, szilárd anyagként 0,25 g (0,7 mmól, 70 %) 6-(piridazinonil-metil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolint kaptunk (op.: 199,5-202,0 °C).

19. példa

([A-1] és [B] reakcióvázlat)

4-nitro-1-ciklopentilidininil-benzol előállítás

(1a) képlet szerinti vegyület, melyben R jelentése ciklopentilcsoport

5 g (33,42 mmól) ciklopentil-trifenil-foszfín-bromidot 100 ml vízmentes tetrahidrofuránban szuszpendáltunk, és 5 perc alatt 18,4 ml 1,8M fenil-lítiumot (33,09 mmól) adtunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy óra hosszat kevertük, majd 15 percig refluxáltuk és szobahőmérsékletre hűtöttük, és cseppenként 40 ml vízmentes tetrahidrofuránban oldott 5 g (33,09 mmól) 4-nitrofenil-karboxi-aldehidet adtunk hozzá. A reakcióelegyet 40 °C-on 24 órán át kevertük, majd víz (100 ml) és etil-acetát (100 ml) elegyébe öntöttük. A vizes fázist etil-acetáttal (3 x 50 ml) extraháltuk. Az elegyített szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bekonzentráltuk. 50 %-os etil-acetát/hexán eleggyel végzett "flash" kromatográfiával szennyezett, fekete olajként 4,7 g (23,13 mmól) 4-nitro-1-ciklopentilidininil-benzolt kaptunk.

Ciklopentilidininil-anilin előállítás

(1b) képlet szerinti vegyület, melyben R jelentése ciklopentilcsoport

4,7 g 4-nitro-1-ciklopentilidinil-benzolt etanolban (100 ml) feloldottunk, és 1 kPa nyomású hidrogéngázban 24 órán át katalitikusan (Pd/C) hidrogéneztük. A reakcióelegyet Celite filteren szűrtük, narancssárga félszilárd anyaggá sűrítettük, majd 10 %-os etil-acetát alkalmazásával kromatografáltuk, miáltal sárga, félszilárd anyagként 2,14 g (12,35 mmól) 4-ciklopentilidinil-anilint kaptunk.

4-ciklopentil-metil-anilin előállítása

(2a) képlet szerinti vegyület, melyben R jelentése ciklopentilcsoport

1,83 g (10,32 mmól) 4-ciklopentilidinil-anilint etanolban feloldottunk, és 1 kPa nyomású hidrogéngázban 30 percig át katalitikusan (PtO₂) hidrogéneztük. A reakcióelegyet Celite filteren szűrtük és koncentráltuk. A maradékot 20 %-os etil-acetát/hexán elegy alkalmazásával kromatografáltuk, miáltal a kiindulási anyag és a termék keverékeként 1,52 g sárga olajat kaptunk. Ezt a sárga olajat etanolban (25 ml) feloldottuk, és 1 kPa nyomású hidrogéngázban 5 órán keresztül katalitikusan (PtO₂) hidrogéneztük. Az elegyet Celite filteren szűrtük, koncentráltuk és 20 %-os etil-acetát/hexán elegy alkalmazásával kromatografáltuk, miáltal világos olajként 1,52 g (8,67 mmól, 84 %) 4-ciklopentil-metil-anilint kaptunk.

2-bróm-4-ciklopentil-metil-anilin előállítása

(3a) képlet szerinti vegyület, melyben R jelentése ciklopentilcsoport, X jelentése pedig brómatom

1,07 g (6,1 mmól) 4-ciklopentil-metil-anilint DMF-ben (2,5 ml) oldottunk, és az oldatot nitrogéngáz alá helyeztük, majd DMF-ben (2,5 ml) oldott 1,09 g (6,1 mmól) N-brómszukciamidot csepegtettünk hozzá. A reakcióelegyet 5 óra hosszat kevertük, majd vízbe (100 ml) öntöttük és éterrel (3 x 25 ml) extraháltuk. Az elegyített éteres extraktumokat magnézium-szulfáton szárítottuk és leszűrtük. Az oldat bekonzentrálásával és szilikagélen 10 %-os etil-acetát/hexán elegy alkalmazásával végzett "flash" kromatografálásával világosbarna olajként 0,98 g (3,86 mmól, 63 %) 2-bróm-4-ciklopentil-metil-anilint kaptunk.

6-(ciklopentil-metil)-8-bróm-kinolin előállítása

(5) képlet szerinti vegyület, melyben R jelentése ciklopentil-metil-csoport, X jelentése pedig brómatom

0,66 g (2,6 mmól) 2-bróm-4-ciklopentil-metil-anilint 0,094 g (0,34 mmól) vas(II)-szulfát-heptahidrát, 0,17 ml (1,66 mmól) nitro-benzol és 1 g (10,4 mmól) glicerin elegyében szuszpendáltunk, és nitrogéngáz alatt 115 °C-ra melegítettük. A reakcióelegyhez cseppenként kénsavat (0,55 ml) adtunk, az elegyet 165 °C-ra melegítettük, két óra

hosszat kevertük, majd telített NaHCO_3 oldat (300 ml) és etil-acetát (50 ml) elegyében öntöttük. Az oldatot üveggyapoton szűrtük, s a szűrletet etil-acetáttal (2 x 50 ml) extraháltuk. Az elegyített extraktumokat magnézium-szulfáton szárítottuk és leszűrtük. Bekoncentrálassal és 10 %-os etil-acetát/hexán eleggyel végzett "flash" kromatográfiával sárga olajként 0,58 g (2 mmól, 77 %) 6-(ciklopentil-metil)-8-bróm-kinolint kaptunk.

6-(ciklopentil-metil)-8-(3-klór-fenil)-kinolin előállítása

(I) képlet szerinti vegyület, melyben R^1 jelentése ciklopentil-metil-csoport, R^2 jelentése pedig 3-klór-fenil-csoport

0,19 g (0,65 mmól) 6-(ciklopentil-metil)-8-bróm-kinolint nitrogéngáz alatt 6,5 ml 1:1 arányú etanol/benzol elegyben oldottunk, s az oldathoz egymást követően 0,2 g (1,3 mmól) 3-klór-bórsavat, 1,3 ml (2,6 mmól) 2M nátrium-karbonát oldatot és 0,03 g (0,026 mmól) $\text{Pd(PPh}_3)_4$ -t adtunk. A reakcióelegyet 3 óra hosszat refluxáltuk, majd lehűtöttük és víz (25 ml) és etil-acetát (25 ml) elegyében öntöttük. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítottuk és leszűrtük, majd szilikagélen 20 %-os etil-acetát/hexán eleggyel "flash" kromatografáltuk, miáltal 0,17 g szennyezett terméket kaptunk, amit az előzővel azonos oldószer-rendszerben preparatív TLC-vel tovább tisztítottunk, s 0,16 g sárga olajat kaptunk. Telített HCl /etil-acetát elegy hozzáadásával

és a kapott maradék etanol/etil-acetát/éter elegyből végzett kikristályosításával fehér kristályok alakjában 0,14 g (0,4 mmól, 60 %) 6-(ciklopentil-metil)-8-(3-klór-fenil)-kinolin-hidrokloridot kaptunk (op.: 179,3-183,7 °C).

6-(ciklopentil-metil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolin előállítása

(I) képlet szerinti vegvület, melyben R¹ jelentése ciklopentil-metil-csoport, R² jelentése pedig 3-nitro-fenil-csoport

6-(ciklopentil-metil)-8-bróm-kinolint (0,55 mmól) 3-klór-bórsavval (1,1 mmól), 2M nátrium-karbonát oldattal (2,2 mmól) és Pd(PPh₃)₄-nal (0,02 mmól) reagáltattunk, miáltal etanol/etil-acetát/dietil-éter elegyből kristályosítva rozsdabarna kristályokként 6-(ciklopentil-metil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolin-hidrokloridot (0,42 mmól, 77 %) kaptunk (op.: 185,8-190,4 °C).

20. példa

([B-3] és [B] reakcióvázlat)

6-metoxi-8-amino-kinolin előállítása

(5) képlet szerinti vegvület, melyben R¹ jelentése metoxi-csoport, X jelentése pedig aminocsoport

4 g (19,6 mmól) (kereskedelemben beszerezhető) 6-metoxi-8-nitro-kinolint etanolban (100 ml) és THF-ban (25 ml)

feloldottunk, és 1 kPa nyomású hidrogéngázban 5 órán keresztül katalitikusan (Pd/C) hidrogéneztek. A reakcióelegyet Celite filteren szűrtük és bekonzentráltuk, és 5 %-os metanol/diklór-metán elegy alkalmazásával végzett "flash" kromatográfiával szennyezett terméket kaptunk, melyet 50 %-os etil-acetát/hexán eleggyel ismételt kromatografálva sárga olajként 2,76 g (15,84 mmól, 81 %) 6-metoxi-8-amino-kinolint kaptunk.

6-metoxi-8-bróm-kinolin előállítása

(5) képlet szerinti vegyület, melyben R^1 jelentése metoxi-csoport, X jelentése pedig brómatom

1,25 g (7,18 mmól) 6-metoxi-8-amino-kinolint 48 %-os HBr-dal (6 ml) és vízzel (6 ml) elegyítettünk, miáltal narancssárga, sűrű szuszpenziót kaptunk. Az elegyet 0 °C-ra hűtöttük, és cseppenként 5 g NaNO_2 (9,33 mmól) 5 ml vízben készített oldatát adtuk hozzá. A kapott barna oldatot 15 percig kevertük, majd 75 °C-on keverés közben 1,24 g CuBr (8,6 mmól) 15 ml 48 %-os HBr-ban készített oldatába öntöttük. A reakcióelegyet 75 °C-on 5,5 órán át kevertük, majd 10 %-os nátrium-hidroxid oldattal lúgosítottuk és szűrőpapíron leszűrtük. A szűrletet víz (50 ml) és etil-acetát (50 ml) között megosztottuk és etil-acetáttal (2 x 50 ml) extraháltuk. Az elegyített szerves extraktumokat magnézium-szulfáton szárítottuk, leszűrtük és bekonzentráltuk, miáltal 0,6 g sötét olajat kaptunk, melyet preparatív TLC-vel (20

%-os etil-acetát/hexán elegy alkalmazásával) tisztítva rozsdabarna, szilárd anyagként 0,36 g (1,5 mmól, 21 %) 6-metoxi-8-bróm-kinolint kaptunk (op.: 64,5-65,6 °C).

6-hidroxi-8-bróm-kinolin előállítása

(5) képlet szerinti vegyület, melyben R¹ jelentése hidroxil-csoport, X jelentése pedig brómatom

0,26 g (1,1 mmól) 6-metoxi-8-bróm-kinolint diklór-metánban (11 ml) oldottunk, és az oldatot -78 °C-ra hűtöttük. Diklór-metánban készített 2,7 ml 1M BBr₃ oldatot (2,75 mmól) hozzáadva sárga sűrű szuszpenziót kaptunk. A reakcióelegyet -78 °C-on 10 percig kevertük, majd a hűtőfürdőt eltávolítva az elegy hőmérsékletét hagytuk szobahőmérsékletre emelkedni, majd 1,5 órán át kevertük és a reakció elfojtása érdekében metanolt (20 ml) adtunk hozzá. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson bekonzentráltuk, 20 ml metanolt adtunk hozzá, és újra bekonzentráltuk (kétszer ismételtük). A maradékot etil-acetát és víz között megosztottuk, és a szerves fázist nátrium-hidroxid oldattal (0,5N) kétszer mostuk. A lúgos extraktumokat telített ammónium-klorid oldattal semlegesítettük és etil-acetáttal (2 x 25 ml) extraháltuk. A szerves fázisokat sóoldattal mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bekonzentráltuk, miáltal piszkosfehér, szilárd anyagként 0,11 g (0,49 mmól, 45 %) 6-hidroxi-8-bróm-kinolint (op.: 249,5-250,6 °C) kaptunk.

6-(ciklopentil-oxi)-8-bróm-kinolin előállítás

(5) képlet szerinti vegyület, melyben R¹ jelentése ciklopentil-oxi-csoport, X jelentése pedig brómatom

0,2 g 6-hidroxi-8-bróm-kinolint (0,89 mmól) 5 ml DMF-ben oldottunk, s az oldathoz 0,25 g (1,78 mmól) porított kálium-karbonátot és 0,2 ml (1,78 mmól) ciklopentil-bromidot adtunk, majd a reakcióelegyet 1,5 óra hosszat 75 °C-on melegítettük. Az elegyet ezután lehűtöttük és vízbe (20 ml) öntöttük, majd éterrel (20 ml) extraháltuk. Az éteres fázist vízzel (30 ml) és sóoldattal (30 ml) mostuk, a vizes fázisokat éterrel (20 ml) újra extraháltuk, és az elegyített szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük és bekonzcentráltuk, miáltal nyers, sárga szilárd anyagként 0,26 g (0,89 mmól, 100 %) 6-(ciklopentil-oxi)-8-bróm-kinolint kaptunk (op.: 76,2-79,2 °C).

6-(ciklopentil-oxi)-8-(3-nitro-fenil)-kinolin előállítás

(I) képlet szerinti vegyület, melyben R¹ jelentése ciklopentil-oxi-csoport, R² jelentése pedig 3-nitro-fenil-csoport

0,22 g (0,75 mmól) 6-(ciklopentil-oxi)-8-bróm-kinolint 7,5 ml 1:1 arányú etanol/benzol elegyben oldottunk, és egymást követően 0,25 g (1,5 mmól) 3-nitro-bórsavat, 1,5 ml (3 mmól) 2M nátrium-karbonát oldatot és 0,035 g (0,3 mmól) Pd(PPh₃)₄-

t adtunk hozzá. A reakcióelegyet 2 óra hosszat nitrogéngáz alatt refluxáltuk, majd víz és etil-acetát között megosztottuk. A szerves fázist vízzel és sóoldattal mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk és leszűrtük. A szűrlet bekoncentráálásával és 15 %-os etil-acetát/hexán elegyet alkalmazva preparatív TLC-vel végzett tisztításával 0,2 g sárga olajat kaptunk. A hidroklorid sót telített Hcl/etil-acetát eleggyel alakítottuk ki és etanol/etil-acetát/éter elegyből kikristályosítottuk, miáltal fehér kristályok alakjában 0,21 g (0,56 mmól, 75 %) 6-(ciklopentil-oxi)-8-(3-nitro-fenil)-kinolint kaptunk (op.: 190-191,4 °C).

21. példa

Az 1-20. példa eljárásait követve egyéb, a találmány tárgyába tartozó 6,8-kinolin származékok állíthatók elő. Például az alábbi, (I) képlet szerinti 6,8-diszubsztituált kinolin vegyületeket a fentiekben leírt eljárások alkalmazásával állítottuk elő:

6-izopropil-8-(3-nitro-fenil)-kinolin, (hidroklorid só),
op.: 204,5-216 °C;

4-(piridil-metil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolin, (dihidroklorid só), op.: 238-240 °C;

6-[1-(1,2,4-triazolil)]-8-(3-nitro-fenil)-kinolin, op.:
160,7-162,5 °C;

6-(anilino-metil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolin, op.:
149,9-150,5 °C;

- 6-(4-piridazinonil-metil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolin,
op.: 199,5-202 °C;
- 6-(2-pirrolidinonil-metil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolin,
op.: 127,4-128,3 °C;
- 6-(ciklopentil-metil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolin, (hidro-
klorid só), op.: 186,3-191,2 °C;
- 6-(imidazolil-metil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolin, op.:
129,5-130,5 °C;
- 6-ciklohexil-8-(3-nitro-fenil)-kinolin, (hidroklorid
só), 188,5-194,8 °C;
- 6-(ciklopentil-oxi)-8-(3-nitro-fenil)-kinolin, (hidro-
klorid só), op.: 190-191,4 °C;
- 6-etil-8-(3-nitro-fenil)-kinolin, (hidroklorid só), op.:
193,1-193,6 °C;
- 6-n-propil-8-(3-nitro-fenil)-kinolin, (hidroklorid só),
op.: 208,5-209,7 °C;
- 6-n-butil-8-(3-nitro-fenil)-kinolin, (hidroklorid só),
op.: 194,1-198,5 °C;
- 6-t-butil-8-(3-nitro-fenil)-kinolin, (hidroklorid só),
op.: 214-214,3 °C;
- 6-n-pentil-8-(3-nitro-fenil)-kinolin, (hidroklorid só),
op.: 175,9-177,9 °C;
- 6-(4-fluor-benzil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolin, op.:
97,7-98,5 °C
- 6-pirrolidinil-8-(3-nitro-fenil)-kinolin, (dihidroklorid
só), op.: 223-225 °C;
- 4-(piridil-metil)-8-(3-klór-fenil)-kinolin, (dihidro-
klorid só), op.: 243,0-246,4 °C;

6-[1-(1,2,4-triazolil)]-8-(3-klór-fenil)-kinolin,
(dihidroklorid só), op.: 208,1-208,5 °C;

6-(imidazolil-metil)-8-(3-klór-fenil)-kinolin,
(dihidroklorid só), op.: 64-64,5 °C;

6-etil-8-(3-klór-fenil)-kinolin, (hidroklorid só), op.:
184,8-185,9 °C;

6-n-propil-8-(3-klór-fenil)-kinolin, (hidroklorid só),
op.: 206,4-210,4 °C;

6-n-butil-8-(3-klór-fenil)-kinolin, (hidroklorid só),
op.: 202,3-208,7 °C;

6-t-butil-8-(3-klór-fenil)-kinolin, (hidroklorid só),
op.: 197,5-198,5 °C;

6-n-pentil-8-(3-klór-fenil)-kinolin, (hidroklorid só),
op.: 182,2-183,6 °C;

6-ciklohexil-8-(3-klór-fenil)-kinolin, (hidroklorid só),
op.: 197,7-203,7 °C;

6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-8-(3-klór-fenil)-kinolin,
(hidroklorid só), op.: 171,2-171,9 °C;

6-izopropil-8-(3,4-(metilén-dioxi)-fenil)-kinolin,
(hidroklorid só), op.: 86,6-88,2 °C;

6-izopropil-8-(3-karbometoxi-fenil)-kinolin (hidroklorid
só), op.: 166,5-167,6 °C;

6-n-propil-8-fenil-kinolin, (hidroklorid só), op.:
168-169 °C;

6-izopropil-8-fenil-kinolin, (hidroklorid só), op.:
155-158,9 °C;

6-n-pentil-8-fenil-kinolin, (hidroklorid só), op.: 151,5-
152,3 °C;

6-izopropil-8-(4-(trifluor-metil)-fenil)-kinolin,
(hidroklorid só), op.: 167,5-168,6 °C;

6-izopropil-8-(3-ciano-fenil)-kinolin, (hidroklorid só),
op.: 206,5-207,6 °C.

22. példa

A PDE IV inhibitorai hatékonyságának és szelektivitásának meghatározása

Humán vérlemezke foszfodiészteráz (PDE III) előállítása

Emberi vérből korábbi eljárások szerint (Alvarez, R., Taylor, A., Fazarri, J.J és Jacobs, J.R., Mol. Pharmacol., 20, 302-309, 1981) nagy affinitású vérlemezke cAMP foszfodiészterázt (PDE III) nyertünk.

A vért EDTA-t (7,7 mM végkoncentráció) tartalmazó légritkított csövekbe gyűjtöttük. A vért polikarbonát csövekben 4 °C-on 200 x g-vel 15 percig centrifugálva PRP-t nyertünk. A vérlemezkéket tartalmazó üledéket 1 mM MgCl₂-ot tartalmazó nagy mennyiségű A pufferben (0,137 M NaCl, 12,3 mM Tris-HCl puffer, pH = 7,7) újraszuszpendáltuk. A hitpotóniásan lizálódott vérlemezke szuszpenziót 48000 g-vel 15 percig centrifugáltuk, és a felülúszót félretettük. Az üledéket szárazjégen fagyasztottuk, és 22 °C-on gyorsan felolvasztottuk. A felülúszót elegyítettük az üledék frakcióval, s a kapott szuszpenziót 48000 x g-vel 30 percig centrifugáltuk. A felülúszó frakciót 0,5 ml-es részletekben

-20 °C-on tároltuk, és szolubilis foszfodiészterként (PDE) alkalmaztuk. Az enzimaktivitást 10 mM hideg Tris-HCl pufferrel (pH = 7,7) úgy állítottuk be, hogy 10 perces inkubálás után 10-20 %-os lízist eredményezzen.

Humán limfocita foszfodiészteráz (PDE IV) előállítása

43D humán B-sejt-vonalat 37 °C-on 7 %-os CO₂ tartalom mellett L-glutaminnal és 10 % Nu-szérummal kiegészített RPMI 1640 tápközegben tenyésztettünk. A vizsgálatot megelőzően kb. $1,5 \times 10^8$ sejtet 1000 percenkénti fordulattal asztali klinikai centrifugában 10 percig centrifugáltunk. Az üledéket 2-3 ml 45 mM Tris-HCl pufferben (pH = 7,4) újrasszuszpendáltuk. A szuszpenziót homogenizáltuk és 4 °C-on 10 percig 12000 x g-vel centrifugáltuk. A felülúszót Tris-HCl pufferrel 28 ml-re hígítottuk, és közvetlenül felhasználtuk a vizsgálatban vagy -20 °C-on tároltuk. A PDE inkubáló közegben a DMSO végkoncentrációja 1 % volt. Viszonyítási standardként mindegyik vizsgálatban nitraquazont (10 és 100 μ M) alkalmaztunk.

Humán vérlemezke cAMP foszfodiészteráz vizsgálat

A vizsgálatához alkalmazott foszfodiészteráz inkubáló tápközeg 1,0 ml végtérfogatban 10 mM Tris-HCl puffert (pH = 7,7), 10 mM MgSO₄-ot és 0,1-1 μ M [³H]-AMP-t (0,2 μ Ci) tartalmazott. Az enzim hozzáadása után a komponenseket összekevertük és 30 °C-on 10 percig inkubáltuk. A reakciót

PDE III aktivitás

A vizsgálathoz alkalmazott foszfodiészteráz inkubáló tápközeg 1,0 ml végtérfogatban 40 mM Tris-HCl puffert (pH =

7,7), 0,1 mM MgSO₄-ot, 3,75 mM merkapto-etanol és 0,1-1 μ M [³H]-AMP-t (0,2 μ Ci) tartalmazott. A reakciót a humán vérlemezke PDE vizsgálatához fentebb leírt eljárás szerint végeztük. A DMSO végkoncentrációja 1 % volt.

A találmány jellemző vegyületei a humán vérlemezke cAMP foszfodiészteráz és a humán limfocita cAMP foszfodiészteráz vizsgálatban tesztelve a PDE IV hatásos és szelektív inhibitorai.

Humán limfocita PDE IV gátlása

I. vegyület	IC ₅₀ :	0,023 nM
II. vegyület	IC ₅₀ :	0,11 mM
III. vegyület	IC ₅₀ :	0,063 nM

Az I. vegyület az az (I) képlet szerinti vegyület, melyben R¹ jelentése 4-piridil-metil-csoport, R² jelentése pedig 3-nitro-fenil-csoport, nevezetesen a 6-(4-piridil-metil)-8-(3-nitro-fenil)-kinolin.

A II. vegyület az az (I) képlet szerinti vegyület, melyben R¹ jelentése 4-piridil-metil-csoport, R² jelentése pedig 3-klór-fenil-csoport, nevezetesen a 6-(4-piridil-metil)-8-(3-klór-fenil)-kinolin.

A III. vegyület az az (I) képlet szerinti vegyület, melyben R¹ jelentése izopropil-csoport, R² jelentése pedig 3-nitro-fenil-csoport, nevezetesen a 6-izopropil-8-(3-nitro-fenil)-

kinolin.

23. példa

**Az immunszuppresszív aktivitás meghatározása humán
perifériás vér limfociták mitogénre adott
reakcióinak felhasználásával**

Ez az eljárás az eredetileg Greaves és mtsi által leírt ("Activation of human T and B lymphocytes by polyclonal mitogens", Nature, 248, 698-701, 1974) eljárás módosítása.

Heparinnal kezelt teljes vérből Ficoll-Paque készülékkel (Pharmacia) végzett sűrűséggradiens centrifugálással humán egymagvú sejteket (PBL) különítettünk el. A sejtek mosása után mikrotiter lemezeken 1 % humán szérummal, gentamicinnel, nátrium-bikarbonáttal, 2-merkapto-etanollal, glutaminnal, nem esszenciális aminosavakkal és nátrium-piruváttal kiegészített minimál tápközegeben üregenként 5×10^4 sejtet tenyésztettünk. A concavalin A mitogént (Sigma) $2 \mu\text{g/ml}$ koncentrációban alkalmaztuk. A tesztelt vegyületeket a tenyészethez 0 időpontban adva 10^{-4} M és 10^{-10} M közötti koncentrációban teszteltük. A tenyészeteket négy példányban készítettük, és 5 % CO_2 -ot tartalmazó párásított levegőben 37°C -on 48 órán keresztül inkubáltuk. Az utolsó négy órában üregenként $1,0 \mu\text{Ci}$ ^3H -timidinnel impulzus jelölét végeztünk. A sejteket üvegszálas szűrőn automata sejtbetakarító készülékkel összegyűjtöttük, és a radioaktivitást standard szcintillációs eljárással mértük. A mitogén stimulálásra

vonatkozó 50 %-os gátlási koncentrációt (IC₅₀) grafikusan határoztuk meg.

A találmány jellemző vegyületei ezzel az eljárással tesztelve immunszuppresszív aktivitást mutattak.

24. példa

Az immunszuppresszív aktivitás meghatározása hemolitikus plakk-képző sejt vizsgálat alkalmazásával

Ez az eljárás az eredetileg Jerne és mtsi. által leírt módszer ["Agar plakk technika antitesttermelő sejtek felismerésére" (Cellbound Antibodies, szerk.: Amos és Kaprowski, Wistar Institute Press, Philadelphia, 109. old. 1963)] módosítása.

5-6 kifejlett nőstény C3H egérből álló csoportokat 1,25 x 10⁸ juh vörösvérsejttel (SRBC) érzékenyítettünk, s egyidejűleg a tesztvegyület vizes hordozóban beadott orális dózisával kezeltünk. A kontroll csoportban az állatokna azonos térfogatú vivőanyagot adtunk. Az SRBC oltás után négy nappal az egerek lépét üveg homogenizáló készülékben diszpergáltuk. Meghatároztuk a sejtmaggal rendelkező sejtek (WBC) számát, és a lépsejt szuszpenziót SRBC-vel, tengerimalac komplementtel és 0,5 %-os agar-oldattal kevertük. A fenti elegy 0,1 ml részleteit egy Petri-csésze négy külön negyedére cseppentettük, s fedőlemezekkel

befedték. 37 °C-on két óráig végzett inkubálás után a plakk-képző sejtek (PFC) körül kialakult hemolízises területeket boncoló mikroszkóp alatt megszámoltuk. Mindegyik egér lépére kiszámítottuk az összes WBC/lép, PFC/lép és PFC/10⁶ WBC (PPM) értékeket, majd valamennyi kezelési csoport geometriai átlagait összehasonlítottuk a vivőanyaggal kezelt kontroll csoport értékeivel.

A találmány jellemző vegyületei ezzel az eljárással tesztelve immunszuppresszív aktivitást mutattak.

25. példa

A gyulladáscsökkentő aktivitás meghatározása egerekben az arachidonsav-indukálta fülödéma (AAEE) vizsgálat alkalmazásával

Ez az eljárás a Young és mtsi. által leírt (J. Invest. Derm., 82, 367-371, 1984) módszer módosítása.

23-27 gramm testtömegű nőtény Charles River ICR egerenek 0,2 ml tesztanyagot adtunk be. Az egereket topikálisan fülre felvitt 20 µl arachidonsavval ingereltük. Az ingerlés után egy órával a fülből kivágott 8 mm-es korong tömegét megmértük, és kiszámítottuk a korong tömegének átlagos növekedését.

A gyulladáscsökkentő hatású anyagok gátolják a fülkorong tömegének növekedését.

A találmány jellemző vegyületei ezzel az eljárással tesztelve gyulladáscsökkentő aktivitást mutattak.

Gyulladáscsökkentő aktivitás (AAEE)

I. vegyület	ED ₅₀ :	0,01 mg/kg
II. vegyület	ED ₅₀ :	0,2 mg/kg
III. vegyület	ED ₅₀ :	4,5 mg/kg

26. példa

A gyulladáscsökkentő aktivitás meghatározása patkányokban adjuváns-indukálta arthritis alkalmazásával

Ez az eljárás az eredetileg Pearson C.M. és mtsai, (Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 91, 95-101, 1956) által leírt eljárás módosítása.

160-180 g testtömegű nőtény Charles River albino patkányoknak a vizsgálat 0. napján farkuk elülső 1/4-ébe adott intradermális injekcióval hővel előlt *Mycobacterium butyricum* (10 mg/ml) 0,1 ml paraffinos szuszpenzióját adtuk be. Az 1. naptól kezdve a tesztvegyületet vizes hordozóban (dózisonként 0,5 ml) 17 napon keresztül naponta egyszer adtuk be. A 18. napon meghatároztuk a patkányok négy lábának, illetve farkának duzzadását, melynek során egy értékelési rendszert alkalmaztunk, amelyben a négy láb duzzadtságát 0-tól 4-ig terjedő, a fark duzzadtságát pedig 0-tól 3-ig terjedő számmal értékeltük, miáltal maximálisan

19-es értéket kaptunk.

A találmány jellemző vegyületei ezzel az eljárással tesztelve gyulladáscsökkentő aktivitást mutattak.

27. példa

Autoimmun betegség elleni aktivitás meghatározása MRL/lpr egerek túlélési vizsgálatának alkalmazásával

MRL/lpr egerekben több szervrendszert érintő betegség fejlődik ki, melyre glomerulonephritis, arthritis, arteritis és lymphoid hyperplasia jellemző. Az ilyen egerek élettartama hozzávetőleg egyharmada az ilyen betegségekben nem szenvedő MRL/n egerekének. Az MRL/lpr egerek nagy mennyiségű autoantitesttel rendelkeznek, s a betegség lefolyását a természetben autoimmun betegségnek tartják, amint azt Theofilopoulos és mtsi. leírták (Advances in Immunology, 37, 269-390, 1985).

A találmány jellemző vegyületei jelentősen megnövelték az MRL/lpr egerek élettartamát.

28. példa

A fájdalomcsillapító hatás meghatározása

Ez az eljárás a Hendershot és mtsi. által leírt (J. Pharmacol. Exp. Ther., 125, 237-240, 1959) eljárás módosítása.

8 nőtény CD-1 egérből álló csoportokat alakítottunk ki, és az egereknek a tesztvegyületeket vizes hordozóban orálisan adtuk be. A tesztvegyületek beadása után különböző idővel az egereknek intraperitoneálisan 0,25 ml 0,02 %-os fenil-kinon oldatot adtunk be. A fenil-kinon beadása után 10 perces időtartam alatt minden állat esetében feljegyeztük a vonaglások számát. A fájdalomcsillapító hatást a vonaglások átlagos számának csökkentése alapján határoztuk meg.

A találmány jellemző vegyületei ezzel a módszerrel tesztelve fájdalomcsillapító hatást mutattak.

29. példa

Kapszula készítmény

Ebben a példában egy (I) képlet szerinti vegyületet (pl. 6-izopropil-8-(3-nitro-fenil)-kinolint) tartalmazó jellemző gyógyszerkészítmény előállítását mutatjuk be.

<u>Összetevők</u>	<u>Mennyiség (mg/kapszula)</u>
Aktív vegyület	200
Laktóz (porlasztva szárított)	148
Magnézium-sztearát	2

A fenti komponenseket összekeverjük és keményhéjú zselatin kapszulákba töltjük.

Az e példa szerinti orálisan alkalmazható készítményekben

aktív vegyületként egyéb (I) képlet szerinti vegyületek (mint például az 1-20. példa szerint előállítottak) is alkalmazhatók.

30. példa

Orálisan beadható készítmények

Ebben a példában egy (I) képlet szerinti vegyületet (pl. 6-izopropil-8-(3-nitro-fenil)-kinolint) tartalmazó jellemző gyógyszerkészítmény előállítását mutatjuk be.

Az alábbi összetevőkből orálisan alkalmazható szuszpenziót készítünk:

<u>Összetevők</u>	<u>Mennyiség</u>
Aktív vegyület	1,0 g
Fumársav	0,5 g
Nátrium-klorid	2,0 g
Metil-parabén	0,1 g
Granulált cukor	25,5 g
Szorbitol (70 %-os oldat)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Izesítőanyag	0,035 ml
Színezék	0,5 mg
Desztillált víz	kellő mennyiség 100 ml-re

Az e példa szerinti orálisan alkalmazható készítményekben aktív vegyületként egyéb (I) képlet szerinti vegyületek

(mint például az 1-20. példa szerint előállítottak) is alkalmazhatók.

31. példa

Tabletta készítmény

Ebben a példában egy (I) képlet szerinti vegyületet (pl. 6-izopropil-8-(3-nitro-fenil)-kinolint) tartalmazó jellemző gyógyszerkészítmény előállítását mutatjuk be.

Az alábbi összetevőkből orálisan alkalmazható tablettákat készítünk.

<u>Összetevők</u>	<u>Mennyiség (mg/tabletta)</u>
Aktív vegyület	400
Kukoricakeményítő	50
Laktóz	145
Magnézium-sztearát	5

A fenti összetevőket alaposan összekeverjük és egy törőrovátkával ellátott tablettákká préseljük.

Az e példa szerinti tabletták készítményekben aktív vegyületként egyéb (I) képlet szerinti vegyületek (mint például az 1-20. példa szerint előállítottak) is alkalmazhatók.

32. példa

Injektálható készítmények

Ebben a példában egy (I) képlet szerinti vegyületet (pl. 6-izopropil-8-(3-nitro-fenil)-kinolint) tartalmazó jellemző gyógyszerkészítmény előállítását mutatjuk be.

Az alábbi összetevőkből injektálható készítményt állítunk elő.

<u>Összetevők</u>	<u>Mennyiség</u>
Aktív vegyület	0,2
Desztillált víz (steril)	kellő mennyiség 20,0 ml-re

Az e példa szerinti injektálható készítményekben aktív vegyületként egyéb (I) képlet szerinti vegyületek (mint például az 1-20. példa szerint előállítottak) is alkalmazhatók.

33. példa

Végbélkúp készítmény

Ebben a példában egy (I) képlet szerinti vegyületet (pl. 6-izopropil-8-(3-nitro-fenil)-kinolint) tartalmazó jellemző gyógyszerkészítmény előállítását mutatjuk be.

Az alábbi összetevőkből 2,5 gramm össztömegű végbélkúpot készítünk.

ÖsszetevőkMennyiség

Aktív vegyület

500 mg

Witepsol H-15*

kellő mennyiség 2,5 g-hoz

(* Telített növényi zsírsavak trigliceridjei; a Riches-Nelson, Inc., (New York, N.Y.) terméke)

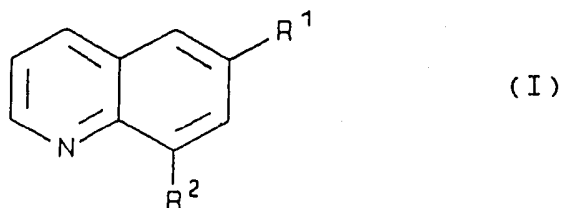
Az e példa szerinti végbélkúp készítményekben aktív vegyületként egyéb (I) képlet szerinti vegyületek (mint például az 1-20. példa szerint előállítottak) is alkalmazhatók.

Toxikológia

A fentiekben leírt vizsgálatok során komoly toxikológiai hatásokat nem tapasztaltunk.

Szabadalmi igénypontok

1. Egy (I) képlet szerinti vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy N-oxidja



melyben

R¹ jelentése hidrogénatom; kis szénatomszámú alkilcsoport; cikloalkilcsoport; cikloalkil-oxi-csoport; cikloalkil-amino-csoport; cikloalkil-(kis szénatomszámú alkil)-csoport; kis szénatomszámú alkoxics csoport; formil-csoport; hidroxil-(kis szénatomszámú alkil)-csoport; karboxil-alkil-csoport; adott esetben szubsztituált aril-, aril-oxi-, aril-amino- vagy aril-(kis szénatomszámú alkil)-csoport; adott esetben szubsztituált heteroxiklus-heterociklus-oxi-, heterociklus-amino- vagy heterociklus-(kis szénatomszámú alkil)-csoport; és

R² jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport; azzal a kikötéssel, hogy amennyiben R¹ jelentése metoxics csoport, R² nem lehet 4-nitro-fenil- vagy 4-amino-fenil-csoport.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, melyben R² jelentése 3-as helyzetben halogénatommal, nitrocsoporttal, cianocsoporttal, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-

csoporttal vagy trifluor-metil-csoporttal szubsztituált fenilcsoport.

3. A 2. igénypont szerinti vegyület, melyben R^2 jelentése 3-klór-fenil-, 3-nitro-fenil- vagy 3-ciano-fenil-csoport.

4. A 3. igénypont szerinti vegyület, melyben R^1 jelentése piridil-metil-, benzil-, kis szénatomszámú alkil-, hidroxi-(kis szénatomszámú alkil)- vagy cikloalkil-metil-csoport.

5. A 4. igénypont szerinti vegyület, melyben R^1 jelentése 4-piridil-metil-, benzil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, 1-hidroxi-1-metil-etil-, ciklopropil-metil- vagy ciklopentil-metil-csoport.

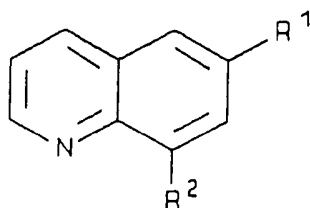
6. Az 1. igénypont szerinti vegyület, melyben R^2 jelentése 3-as és 4-es helyzetben egymástól függetlenül halogénatommal, nitrocsoporttal, cianocsoporttal, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoporttal, kis szénatomszámú alkilén-dioxi-csoporttal vagy trifluor-metil-csoporttal szubsztituált fenilcsoport.

7. A 6. igénypont szerinti vegyület, melyben R^2 jelentése 3-klór-4-fluor-fenil- vagy 3,4-metilén-dioxi-fenil-csoport.

8. A 7. igénypont szerinti vegyület, melyben R^1 jelentése piridil-metil-, benzil-, kis szénatomszámú alkil-, hidroxil-(kis szénatomszámú alkil)- vagy cikloalkil-metil-csoport.

9. A 8. igénypont szerinti vegyület, melyben R^1 jelentése 4-piridil-metil, benzil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butyl-, 1-hidroxil-1-metil-etil-, ciklopropil-metil- vagy ciklopentil-metil-csoport.

10. Gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagot és egy (I) képlet szerinti vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy N-oxidja



(I)

melyben

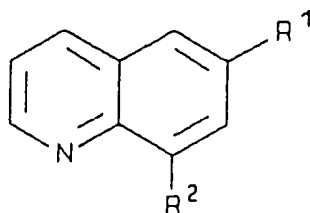
R^1 jelentése hidrogénatom; kis szénatomszámú alkilcsoport; cikloalkilcsoport; cikloalkil-oxi-csoport; cikloalkil-amino-csoport; cikloalkil-(kis szénatomszámú alkil)-csoport; kis szénatomszámú alkoxycsoport; formil-csoport; hidroxil-(kis szénatomszámú alkil)-csoport; karboxil-alkil-csoport; adott esetben szubsztituált aril-, aril-oxi-, aril-amino- vagy aril-(kis szénatomszámú alkil)-csoport; adott esetben szubsztituált heteroxiklus-heterociklus-oxi-,

heterociklus-amino- vagy heterociklus-(kis szénatomszámú alkil)-csoport; és

R^2 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport; azzal a kikötéssel, hogy amennyiben R^1 jelentése metoxycsoport, R^2 nem lehet 4-nitro-fenil- vagy 4-amino-fenil-csoport;

gyógyszerészetileg hatásos mennyiségét tartalmazza.

11. Egy (I) képlet szerinti vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy N-oxidja alkalmazása



(I)

(a képletben

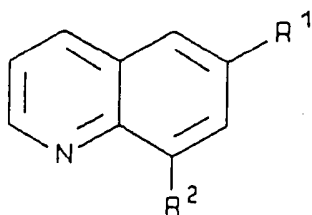
R^1 jelentése hidrogénatom; kis szénatomszámú alkilcsoport; cikloalkilcsoport; cikloalkil-oxi-csoport; cikloalkil-amino-csoport; cikloalkil-(kis szénatomszámú alkil)-csoport; kis szénatomszámú alkoxycsoport; formil-csoport; hidroxil-(kis szénatomszámú alkil)-csoport; karboxil-alkil-csoport; adott esetben szubsztituált aril-, aril-oxi-, aril-amino- vagy aril-(kis szénatomszámú alkil)-csoport; adott esetben szubsztituált heterociklus-heterociklus-oxi-, heterociklus-amino- vagy heterociklus-(kis szénatomszámú alkil)-csoport; és

R^2 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport; azzal a kikötéssel, hogy amennyiben R^1 jelentése

metoxicsoport, R^2 nem lehet 4-nitro-fenil- vagy 4-amino-fenil-csoport);

asztma, allergia, nátha, atopiás bőrgyulladás, fájdalom, gyulladásos betegség, átültetett idegen szövet kilökődése, graft-versus-host betegség és autoimmun betegség kezelésére alkalmazható gyógyszer előállításában.

12. Eljárás egy (I) képlet szerinti vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy N-oxidja előállítására



(I)

(a képletben

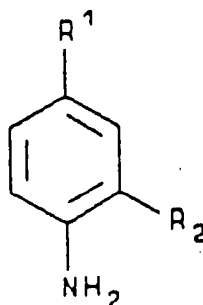
R^1 jelentése hidrogénatom; kis szénatomszámú alkilcsoport; cikloalkilcsoport; cikloalkil-oxi-csoport; cikloalkil-amino-csoport; cikloalkil-(kis szénatomszámú alkil)-csoport; kis szénatomszámú alkoxicsoport; formil-csoport; hidroxil-(kis szénatomszámú alkil)-csoport; karboxil-alkil-csoport; adott esetben szubsztituált aril-, aril-oxi-, aril-amino- vagy aril-(kis szénatomszámú alkil)-csoport; adott esetben szubsztituált heteroxiklus-heterociklus-oxi-, heterociklus-amino- vagy heterociklus-(kis szénatomszámú alkil)-csoport; és

R^2 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport; azzal a kikötéssel, hogy amennyiben R^1 jelentése

metoxycsoport, R^2 nem lehet 4-nitro-fenil- vagy 4-amino-fenil-csoport);

azzal jellemezve, hogy

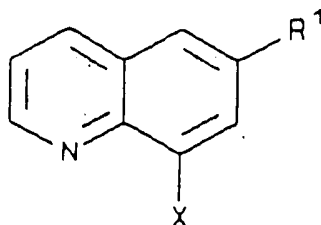
(a) egy (4) képlet szerinti vegyületet



(4)

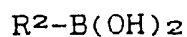
(melyben R^1 és R^2 jelentése megegyezik a fentebb megadottakkal) oxidálószer jelenlétében glicerinnel reagáltatunk; vagy

(b) egy (5) képlet szerinti vegyületet



(5)

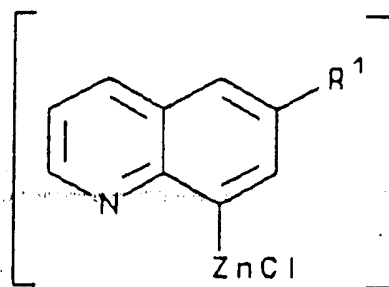
(melyben R^1 jelentése megegyezik a fentebb megadottakkal, és X jelentése klór-, bróm- vagy jódatom) egy (3B) képlet szerinti bórsavval



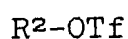
(3B)

(melyben R^2 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport) reagáltatunk; vagy

(c) egy alábbi képlet szerinti vegyületet



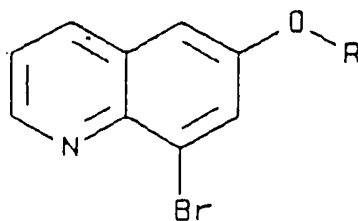
(melyben R^1 jelentése megegyezik a fentebb megadottakkal)
 egy (3C) képlet szerinti trifluor-metánszulfonil-oxi-
 benzollal



(3C)

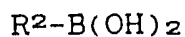
(melyben R^2 jelentése adott esetben szubsztituált
 fenilcsoport, $-OTf$ jelentése pedig trifluor-metánszulfonil-
 oxi-csoport) reagáltatunk; vagy

(d) egy (5) képlet szerinti vegyületet



(5)

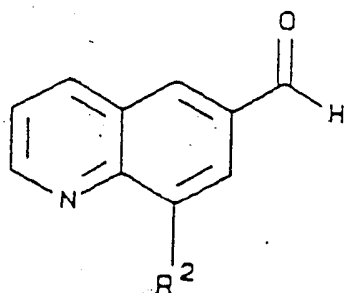
(melyben R jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport,
 cikloalkil-, aril- vagy heterociklusos csoport) egy (3B)
 képlet szerinti bórsavval



(3B)

(melyben R^2 jelentése adott esetben szubsztituált
 fenilcsoport) reagáltatunk; vagy

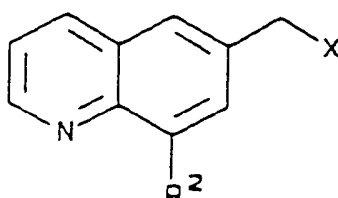
(e) egy (I) képlet szerinti vegyületet



(I)

(melyben R^2 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport) (kis szénatomszámú alkil)-Grignard reagenssel vagy (kis szénatomszámú alkil)-lítium reagenssel reagáltatunk; vagy

(f) egy alábbi képlet szerinti vegyületet

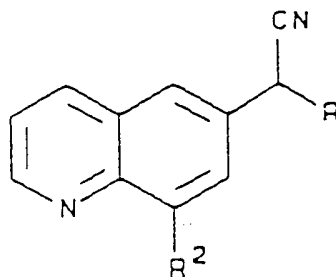


(melyben R^2 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport) egy (3B) képlet szerinti bórsavval



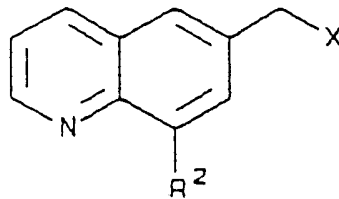
(melyben R jelentése cikloalkenil-, aril- vagy heterociklusos csoport) reagáltatunk; vagy

(g) egy alábbi képlet szerinti vegyületet



(melyben R^2 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport, és R jelentése alkil-, cikloalkil- vagy heterociklusos csoport) tömény savval reagáltatunk; vagy

(h) egy alábbi képlet szerinti vegyületet



(melyben R^2 jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport, és X jelentése klór-, bróm- vagy jódatom) egy

NH_2R vagy NHR_2

képlet szerinti vegyülettel (melyekben R jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport, cikloalkil-, aril- vagy heterociklusos csoport, és R_2 jelentése, egymástól függetlenül, kis szénatomszámú alkilcsoport vagy arilcsoport, vagy NR_2 jelentése heterociklusos csoport) reagáltatunk; vagy

(i) egy (I) képlet szerinti vegyület szabad bázisát egy savval reagáltatjuk, hogy gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sót kapjunk; vagy

(j) egy (I) képlet szerinti vegyület savaddíciós sóját bázissal reagáltatjuk, hogy a megfelelő szabad bázist kapjuk; vagy

(k) egy (I) képlet szerinti vegyület savaddíciós sóját egy másik (I) képlet szerinti, gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóvá alakítjuk.

J. A.

Külső lap nélkül

A meghatalmazott:

ADVOPATENT
SZABADALMI IRODA
KARÁCSONYI-BÉLA
szabadalmi ügyvivő