

11352/84

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

11037

KINOLIN- ÉS NAFTIRIDINKARBONSAV-SZÁRMAZÉKOK, E VEGYÜLETEKET
TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK, VALAMINT ELJÁRÁS E VE-
GYÜLETEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

70044

BAYER Aktiengesellschaft, Leverkusen,

DE

A bejelentés napja: 1994. 02. 08.

Elsőbbsége:

1993. 02. 09.

(P 43 03 657.0)

DE

K I V O N A T

A találmány ^{találmány} (I) általános képletű kinolon- és nafti-
ridonkarbonsav-származékok - adott esetben izomer alakban -
és azok hidrátjai, valamint ^{vegyületek} sói, amely képletben

R¹ jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidrox-, merkap-
to-, alkil-, perfluor-alkil-, alkoxi- vagy alkil-tio-
-csoport, aril-tio-csoport vagy -NR⁷R⁸ általános kép-
letű csoport, ahol

R⁷ és R⁸ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom
vagy alkilcsoport,

R² jelentése hidrogénatom, nitrocsoport vagy halogénatom,

R³ jelentése (a) általános képletű csoport, ahol

R⁹ és R¹⁰ jelentése egymástól függetlenül hidrogén-
atom, alkilcsoport, vagy ^{2- vagy 4-pozíció, 6- vagy 8- pozíció} (c), (d), (e) vagy (f) kép-
letű csoport vagy (b) általános képletű csoport,
amely képletben

R¹¹, R¹² és R¹³ jelentése egymástól függetlenül

hidrogén- vagy halogénatom, nitro-, hidrox-,
ciano-, merkapto-, aril-tio-, alkil-, alkoxi-,

- acil-, alkil-tio- vagy perfluor-alkil-csoport,
- A** jelentése nitrogénatom vagy $-CR^{14}$ általános képletű csoport, ahol
- R^{14} jelentése hidrogén- vagy halogénatom, metil-, hidroxil-, metoxi-, vinil- vagy alkinilcsoport,
- R⁴** jelentése (g) általános képletű csoport, ahol
- a értéke 1, 2, 3 vagy 4,
- R^{15} és R^{16} a nitrogénatommal együtt imidazolil-, pirrolil-, 1,2,3-triazol-1-il-, 1,2,3-triazol-2-il-, 1,2,4-triazol-1-il-, 1,2,4-triazol-4-il- vagy tetrazolilgyűrűt alkotnak,
- R⁵** jelentése hidrogénatom, halogénatom, hidroxil-, alkil- vagy alkoxics csoport,
- R⁶** jelentése hidroxil-, benzil-oxi- vagy morfolinocsoport vagy adott esetben helyettesített alkoxics csoport, vagy
- R⁶** jelentése (i) általános képletű csoport, ahol
- R^{19} jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport,
- D** jelentése hidrogénatom, amino-, fenil-, ciano-, hidroxil-, alkenil-, alkil-tio-, alkoxi-karbonil- vagy adott esetben helyettesített alkilcsoport.

A találmány tárgyköréhez tartoznak a hatóanyagként a fenti vegyületeket tartalmazó ^{Hidrogén-, Alkil-, Hidroxil-,} gyógyászati készítmények, valamint a vegyületek előállítására szolgáló eljárás.

34. sz.

Pécs 8/

Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

B u d a p e s t

0352 / 94

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

KINOLIN- ÉS NAFTIRIDINKARBONSAV-SZÁRMAZÉKOK, E VEGYÜLETEKET
TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK, VALAMINT ELJÁRÁS E VE-
GYÜLETEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

BAYER Aktiengesellschaft, Leverkusen,

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

Feltalálók:

Dr. BARTEL Stephan, Bergisch Gladbach,

Dr. KLEEFELD Gerd, Neuss,

Dr. SCHULZE Thomas-J., Köln,

Dr. PAESSENS Arnold, Haan,

Dr. NEUMANN Rainer, Köln,

Dr. REEFSCHLÄGER Jürgen, Wuppertal,

Dr. STREISSLE Gert, Wuppertal,

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A bejelentés napja: 1994. 02. 08.

Elsőbbsége:

1993. 02. 09.

(P 43 03 657.0)

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A találmány új kinolon- és naftiridon-karbonsav-származékokra, ezen vegyületek előállítására, valamint e vegyületek gyógyászati készítményként, különösen vírusellenes szerként való alkalmazására vonatkozik.

Bizonyos kinolonkarbonsavak baktériumellenes hatása már hosszabb ideje ismert. Ilyen típusú anyagok vírusellenes hatásossága kevésbé ismert (JP 022 64 724 A2, US 4 959 363, EP 431 991 A1). Kinolonokat ismertettek AIDS vírussal fertőzött sejtek kezelésére [AIDS 4(12), 1283 (1990); Cell Struc. Funct. 15(5), 295 (1990); EP 394 553 A2; WO 90 135 42 A1]. A kezelés bizonyos sejtvonalakra gyakorolt védőhatáson alapszik anélkül, hogy a vírust elpusztítaná. Az ismertetett anyagok baktériumok ellen is hatásosak.

A találmány (I) általános képletű, új - adott esetben izomer alakban lévő - kinolon- és naftiridon-karbonsav-származékokra, valamint azok hidrátjaira és sóira vonatkozik, amely képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, hidroxicsoport, merkaptocsoport, halogénatom, 1-3 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, 1-3 szénatomos perfluor-alkil-csoport, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxi- vagy alkil-tio-csoport, 6-10 szénatomos aril-tio-csoport vagy $-NR^7R^8$ általános képletű csoport, ahol

R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport,

R² jelentése hidrogénatom, nitrocsoport vagy halogénatom,

R³ jelentése (a) általános képletű csoport, ahol

R⁹ és **R¹⁰** jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport vagy (c), (d), (e) vagy (f) képletű csoport vagy (b) általános képletű csoport, amely képletben

R¹¹, **R¹²** és **R¹³** jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, nitro-, hidrox-, ciano- vagy merkaptocsoport, 6-10 szénatomos aril-tio-csoport, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil-, alkoxi-, acil- vagy alkil-tio-csoport vagy 1-4 szénatomos perfluor-alkil-csoport,

A jelentése nitrogénatom vagy -**CR¹⁴** általános képletű csoport, ahol

R¹⁴ jelentése hidrogén- vagy halogénatom, metil-, hidrox-, metoxi-, vinil- vagy alkinilcsoport,

R⁴ jelentése (g) általános képletű csoport, ahol

a értéke 1, 2, 3 vagy 4,

R¹⁵ és **R¹⁶** a nitrogénatommal együtt imidazolil-, pirrolil-, 1,2,3-triazol-1-il-, 1,2,3-triazol-2-il-, 1,2,4-triazol-1-il-, 1,2,4-triazol-4-il- vagy tetrazolilgyűrűt alkotnak,

R⁵ jelentése hidrogénatom, hidroxicssoport, halogénatom vagy 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil- vagy alkoxicssoport,

R⁶ jelentése hidrox-, benzil-oxi- vagy morfolinocsoport

vagy 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxicsoport, amely legfeljebb háromszorosan helyettesített lehet, ahol a helyettesítő(k egymástól függetlenül) halogénatom, hidroxicsoport vagy (h) képletű heterociklusos csoport lehet(nek), vagy $-NR^{17}R^{18}$ általános képletű csoport, ahol

R^{17} és R^{18} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-8 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, amely adott esetben legfeljebb 3-szorosan helyettesített lehet, ahol a helyettesítő(k egymástól függetlenül) hidroxicsoport vagy 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxicsoport lehet(nek), vagy

R^6 jelentése (i) általános képletű csoport, ahol

R^{19} jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, és

D jelentése hidrogénatom, amino-, fenil-, ciano- vagy hidroxicsoport vagy 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkenil-, alkil-tio- vagy alkoxi-karbonil-csoport vagy 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, amely adott esetben 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxi-karbonil-csoporttal helyettesített.

A találmány szerinti vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói a találmány szerinti anyagok ásványi savakkal, karbonsavakkal vagy szulfonsavakkal alkotott sói lehetnek. Különösen előnyösek többek között a klór-hidrogén, bróm-hidrogén, kénsav, foszforsav, metánszulfonsav, etánszul-

fonsav, toluolszulfonsav, benzolszulfonsav, naftalindiszulfonsav, ecetsav, propionsav, tejsav, borkősav, citromsav, fumársav, maleinsav vagy benzoésav felhasználásával képzett sók.

Gyógyászati lag elfogadható sók azonban lehetnek a találmány szerinti vegyületek alkálifém-, alkáliföldfém-, ezüst- és guanidiniumsói is.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek - adott esetben izomer alakban - és a vegyületek hidrátjai, valamint sói, amely képletben

R¹ jelentése hidrogénatom, hidroxicsoport, merkaptocsoport, fluor-, klór- vagy brómatom, 1-3 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, trifluor-metil-csoport, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxi- vagy alkil-tio-csoport, fenil-tio-csoport vagy -NR⁷R⁸ általános képletű csoport, ahol

R⁷ és R⁸ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport,

R² jelentése hidrogénatom, nitrocsoport, klór- vagy brómatom,

R³ jelentése (a) általános képletű csoport, ahol

R⁹ és R¹⁰ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport vagy (c), (d), (e) vagy (f) képletű csoport vagy (b) általános képletű csoport, amely képletben

R¹¹, R¹² és R¹³ jelentése egymástól függetlenül

hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatom, nitro-, hidroxil-, ciano- vagy fenil-tio-csoport, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil-, alkoxil-, acil- vagy alkil-tio-csoport vagy trifluor-metil-csoport,

A jelentése nitrogénatom vagy $-CR^{14}$ általános képletű csoport, ahol

R^{14} jelentése hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatom, metil-, hidroxil-, metoxil-, vinil- vagy alkinilcsoport,

R⁴ jelentése (g) általános képletű csoport, ahol

a értéke 1, 2 vagy 3,

R^{15} és R^{16} a nitrogénatommal együtt imidazolil-, pirrolil-, 1,2,3-triazol-1-il-, 1,2,3-triazol-2-il-, 1,2,4-triazol-1-il-, 1,2,4-triazol-4-il- vagy tetrazolilgyűrűt alkotnak,

R⁵ jelentése hidrogénatom, hidroxicssoport, fluor-, klór- vagy brómatom vagy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil- vagy alkoxicssoport,

R⁶ jelentése hidroxil-, benzil-oxil- vagy morfolinocsoport vagy 1-5 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxicssoport, amely legfeljebb kétszeresen helyettesített lehet, ahol a helyettesítők egymástól függetlenül halogénatom, hidroxicssoport vagy (h) képletű heterociklusos csoport lehetnek, vagy $-NR^{17}R^{18}$ általános képletű csoport, ahol

R^{17} és R^{18} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó lán-

cú alkilcsoport, amely adott esetben legfeljebb 2-szeresen helyettesített lehet, ahol a helyettesítő(k) egymástól függetlenül hidroxicsoport vagy 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxicsoport lehet(nek), vagy

R⁶ jelentése (i) általános képletű csoport, ahol

R¹⁹ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, és

D jelentése hidrogénatom, metil-, vinil- vagy fenilcsoport.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek - adott esetben izomer alakban - és azok hidrátjai, valamint sói, amely képletben

R¹ jelentése hidrogénatom, fluor-, klór- vagy brómatom vagy metilcsoport,

R² jelentése hidrogénatom, fluor- vagy klóratom,

R³ jelentése (a) általános képletű csoport, ahol

R⁹ és **R¹⁰** jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport vagy (c), (d), (e) vagy (f) képletű csoport vagy (b) általános képletű csoport, amely képletben

R¹¹, **R¹²** és **R¹³** jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatom, nitro-, hidrox-, ciano- vagy fenil-tio-csoport, 1-3 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil-, alkoxi-, acil- vagy alkil-tio-csoport vagy trifluor-metil-csoport,

A jelentése nitrogénatom vagy $-CR^{14}$ általános képletű csoport, ahol

R^{14} jelentése hidrogén-, fluor- vagy klóratom,

R⁴ jelentése (j) általános képletű csoport, ahol

R^{15} és R^{16} a nitrogénatommal együtt imidazolil-, pirrolil-, 1,2,3-triazol-1-il-, 1,2,3-triazol-2-il-, 1,2,4-triazol-1-il- vagy 1,2,4-triazol-4-il-gyűrűt alkotnak,

R⁵ jelentése hidrogénatom,

R⁶ jelentése hidroxil-, benzil-oxi- vagy morfolinocsoport vagy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxics csoport, amely adott esetben helyettesített lehet, ahol a helyettesítő fluor-, klór- vagy brómatom, hidroxics csoport vagy (h) képletű heterociklusos csoport lehet, vagy $-NR^{17}R^{18}$ általános képletű csoport, ahol R^{17} és R^{18} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, amely adott esetben legfeljebb 2-szeresen helyettesített lehet, ahol a helyettesítő(k) egymástól függetlenül hidroxics csoport vagy 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxics csoport lehet(nek), vagy

R⁶ jelentése (i) általános képletű csoport, ahol

R^{19} jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, és

D jelentése hidrogénatom,

A találmány továbbá eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására. Az eljárás során úgy járunk el,

hogy egy (II) általános képletű vegyületet - amely képletben

R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , A és D jelentése a fentiekben megadott, és

E jelentése halogénatom, előnyösen klór- vagy fluoratom - egy (III) általános képletű vegyülettel - amely képletben

R^3 jelentése a fentiekben megadott - inert oldószerben, adott esetben savelfogók jelenlétében reagáltatunk,

és sav előállítására a kapott észtert elszappanosítjuk,

és észter előállítására a kapott savat szokásos eljárásokkal a megfelelő alkoholokkal reagáltatjuk,

és amid előállítására a kapott savat - adott esetben aktiválást követően és bázis és/vagy segédanyag jelenlétében - amidáljuk.

A találmány szerinti eljárást szemléltethetjük az A) reakcióvázlat alapján.

Oldószerként az eljárás valamennyi lépéséhez alkalmasak a szokásos inert oldószerek, amelyek a reakció körülményei között nem szenvednek változást. Előnyösen szerves oldószerek, így éterek, többek között dietil-éter, dioxán vagy tetrahidrofurán vagy szénhidrogének, így benzol, toluol, xilol, ciklohexán vagy kőolajfrakciók, valamint halogénezett szénhidrogének, így metilén-klorid, kloroform, széntetraklorid, továbbá dimetil-szulfoxid, N,N-dimetil-formamid, hexametil-foszforsav-triamid, szulfolán, ecetsav-észter, piridin, trietil-amin, N-metil-pirrolidon, anizol vagy

pikolin tartoznak ide. Alkalmazhatjuk azonban a fenti oldószerek elegyeit is. Előnyösen dimetil-szulfoxidot, N,N-dimetil-formamidot vagy N-metil-pirrolidont használunk.

Az egyes reakciólépésekhez bázisként alkalmasak a szokásos bázikus vegyületek. Ezekhez tartoznak többek között az alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxidok, piridin, trietil-amin, diizopropil-etil-amin vagy N-metil-piperidin vagy biciklusos amidinek, így az 1,4-diaza-biciklo[2.2.2]-oktán (DABCO), 1,5-diaza-biciklo[4.3.0]non-5-én (DBN) vagy 1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undec-5-én (DBU). Előnyös bázisok a diizopropil-etil-amin és DABCO.

A bázisokat a megfelelő karbonsav 1 mol mennyiségére vonatkoztatva általában 1-3 mol, előnyösen 1-1,5 mol mennyiségben alkalmazzuk.

Az eljárást általában 0-160 °C, előnyösen 0-140 °C hőmérséklettartományban folytatjuk le.

A találmány szerinti eljárást általában légköri nyomáson használjuk. Alkalmazhatunk azonban csökkentett vagy megnövelt nyomást is (így a 0,05-0,5 MPa tartományba eső nyomást).

Az elszappanosításhoz oldószerként használhatunk vizet vagy víz és szokásos szerves oldószer alkotta elegyet. Előnyös oldószerek az alkoholok, így metanol, etanol, propanol, izopropanol vagy butanol, továbbá éterek, így tetrahidrofurán vagy dioxán vagy dimetil-formamid vagy dimetil-szulfoxid. Különösen előnyösen alkoholokat, így metanolt, etanolt, propanolt vagy izopropanolt használunk.

Az elszappanosításhoz bázisokat, így alkálifém- és

alkáliföldfém-hidroxidokat, előnyösen lítium-hidroxidot vagy nátrium-hidroxidot alkalmazunk a fenti oldószerek egyikében, amelyek közül előnyösen dimetil-formamid, tetrahidrofurán vagy etanol és víz elegye használható.

Az elszappanosítást savakkal, így ecetsavval, hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal, metánszulfonsavval, kén-savval vagy perklórsavval is lefolytathatjuk.

Az elszappanosítást általában 0-130 °C, előnyösen 20-110 °C hőmérséklettartományban folytatjuk le.

Az elszappanosítást általában légköri nyomáson végezzük el. Alkalmazhatunk azonban csökkentett vagy megnövelt nyomást (így 0,05-0,5 MPa tartományba eső nyomást).

Az elszappanosítás során 1 mol észterre vonatkoztatva általában 1-3 mol, előnyösen 1-1,5 mol savat alkalmazunk. A reakciópartnereket különösen előnyösen ekvimoláris mennyiségben alkalmazzuk.

Terc-butil-észtereket általában savakkal, így sósavval vagy trifluor-ecetsavval szappanosítunk el a fent megadott oldószerek egyikének és/vagy víznek vagy az oldószerek elegyének, előnyösen dioxánnak vagy tetrahidrofuránnak jelenlétében.

A savakat észterezhetjük

a) szokásos módon, amelynek során a savakat - adott esetben a fenti oldószerek egyikében - katalizátor jelenlétében a megfelelő alkoholokkal reagáltatjuk. Előnyösen a megfelelő alkoholt használjuk oldószerként.

b) A savat a szerves kémiában általánosan ismert eljárással aktiválhatjuk is, így többek között $\text{Cl-CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ al-

kalmazásával vegyes anhidriddé alakítjuk, amelyet az a) lépés szerint észterré alakítunk.

Az a) eljárásváltozathoz katalizátorként alkalmazhatunk szervetlen savakat, így kénsavat vagy szervetlen savkloridokat, így tionil-kloridot. A b) eljárásváltozatban adott esetben egy fent felsorolt és a reakció körülményei között inert bázist, így trietil-amint, piridint vagy biciklusos amidint is használhatunk.

1 mol reagensre vonatkoztatva az a) eljárásváltozatban általában 0,01-1 mol, előnyösen 0,05-0,5 mol katalizátort, a b) eljárásváltozatban általában 0,5-2 mol, előnyösen 1-1,5 mol katalizátort használunk.

Az imidálást általában inert oldószerekben - adott esetben egy fent felsorolt bázis, továbbá vízmentesítőszer jelenlétében - folytatjuk le.

Oldószerként inert szerves oldószerek alkalmasak, amelyek a reakciókörülmények között változatlanok maradnak. Ilyen oldószerek a halogénezett szénhidrogének, így diklór-metán, triklór-metán, tetraklór-metán, 1,2-diklór-etán, triklór-etán, tetraklór-etán vagy triklór-etilén; szénhidrogének, így benzol, xilol, toluol, hexán, ciklohexán vagy kőolajfrakciók; valamint nitro-metán, dimetil-formamid, acetonitril vagy hexametil-foszforsav-triamid. A fenti oldószerek elegyeit is alkalmazhatjuk. Különösen előnyös oldószer a diklór-metán.

Az amidálást általában 0-150 °C, előnyösen 25-40 °C hőmérséklettartományban folytatjuk le.

Az amidálás során általában légköri nyomást alkalma-

zunk. Az eljárást azonban lefolytathatjuk csökkentett vagy megnövelt nyomáson (így a 0,05-0,5 MPa nyomástartományban) is.

Az amidálás során 1 mol karbonsavra vonatkoztatva általában 1-3 mol, előnyösen 1-1,5 mol bázist használunk.

A (II) általános képletű vegyületek újak és úgy állíthatók elő, hogy egy (IV) általános képletű vegyület - amely képletben

R^1 , R^2 , A és E jelentése a fenti,

L jelentése halogénatom, előnyösen klór- vagy fluor-atom,

$R^{6'}$ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, és

R^{16} jelentése 1-4 szénatomos alkoxics csoport vagy 1-4 szénatomos dialkil-amino-csoport -

egy (V) általános képletű aminnal - amely képletben

R^4 és R^5 jelentése a fenti -

inert oldószerben, előnyösen etanolban reagáltatva (VI) általános képletű vegyületté - amely képletben

R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , A, E, L és $R^{6'}$ jelentése a fenti - alakítunk, majd a kapott vegyületet inert oldószerben és bázisban, előnyösen DMF és K_2CO_3/KF közegben ciklizáljuk, és ha D jelentése hidrogénatomtól eltérő, ezeket a szubsztituenseket szokásos eljárásokkal variáljuk.

Az eljárást általában 0-150 °C, előnyösen 0-120 °C hőmérséklettartományban folytatjuk le.

Az eljárást általában légköri nyomáson használjuk, alkalmazhatunk azonban csökkentett vagy megnövelt nyomást (így 0,05-0,5 MPa tartományba eső nyomást) is.

A (IV) és (V) általános képletű vegyületek ismertek vagy már ismertetett eljárásokkal előállíthatók.

A (VI) általános képletű vegyületek újak, ezeket a vegyületeket az előzőekben ismertetett módon előállíthatjuk.

A találmány szerinti vegyületek meglepő módon hatásosnak bizonyultak lentivírussal fertőzött sejtkultúrákban. Ezt a HIV-vírussal szemben igazoltuk.

HIV-fertőzés sejtkultúrákban

HIV-vizsgálatként szakirodalomban közölt vizsgálat [Pauwels és munkatársai: Journal of Virological Methods, 20, 309-321 (1988)] csekély mértékben módosított változatát használtuk.

Közönséges emberi vérlimfocitákat (PBL) Ficoll-Hypaque útján dúsítottunk és 20 térfogat%, (90 $\mu\text{g/ml}$) növényi hemagglutinin és (40 U/ml) Interleukin-2-t tartalmazó borjúembrió-szérummal adalékolt RPMI-1640 közegben stimuláltuk. A HIV-vírussal történő fertőzéshez PBL pelletet állítottunk elő, majd ezt követően a sejtpelletet 1 ml HIV-vírus adszorpciós oldatában szuszpendáltattuk és 1 órán át 37 °C hőmérsékleten inkubáltuk.

A vírus-adszorpciós oldatot centrifugáltuk, és a fertőzött sejtpelletet tenyészközegben vettük fel, ennek során 1×10^5 sejt/ml populációt állítottunk be. Az így fertőzött sejteket 1×10^4 sejt/mérőhely sűrűséggel 96 mérőhelyet tartalmazó mikrotiterlemez mérőhelyeire pipettáztuk.

A mikrotiterlemez első függőleges sora csak tenyész-

közeget és fertőzésmentes - egyébként az előzőekben leírt módon kezelt - sejteket (ellenőrző sejteket) tartalmazott. A mikrotiterlemez második függőleges sora a tenyészközegben csak HIV-fertőzött sejteket (ellenőrző vírusokat) tartalmazott. A további mérőhelyek a találmány szerinti vegyületeket tartalmazták különböző koncentrációkban a mikrotiterlemez harmadik függőleges sorának mérőhelyeitől kezdve úgy, hogy a vizsgált anyagokat 2-szeres hígítási lépésekben 2^{10} -szeresen hígítottuk.

A vizsgálati mintasorozatokot 37°C hőmérsékleten mindaddig inkubáltuk, amíg a kezeletlen ellenőrző vírusokban a HIV esetén jellegzetes többmagvú sejtek képződése (a fertőzést követő 3-6 nap múlva) fellépett, majd ezt követően mikroszkópos kiértékelést végeztünk. A kezeletlen ellenőrző vírusokban az ismertetett vizsgálati körülmények között mintegy 20 többmagvú sejt volt megfigyelhető, míg a kezeletlen ellenőrző sejtekben egyetlen többmagvú sejt sem.

Az IC_{50} -értékeként a találmány szerinti vegyületek azon koncentrációit határoztuk meg, amelynél a találmány szerinti vegyülettel történő kezelés miatt a vírusok által indukált többmagvú sejtek 50 %-os gátlást szenvedtek (azaz csak mintegy 10 többmagvú sejt képződött).

Megállapítottuk, hogy a találmány szerinti vegyületek HIV-fertőzött sejteket védenek a vírusok által indukált sejtkárosodással szemben. Ilyen vizsgálati adatokat tüntetünk fel az A táblázatban.

A táblázat

Példa száma	IC ₅₀ (μM)
8.	3
14.	0,7
20.	0,2
23.	0,4
31.	0,7
39.	0,25
50.	0,5
51.	0,2
69.	0,7
92.	0,6
113.	2
146.	0,7

A találmány szerinti vegyületek hasznos hatóanyagok a humán- és állatgyógyászatban retrovírusok által okozott megbetegedések kezelésére és megelőzésére.

Indikációs területekként a humán gyógyászatban a következő területek nevezhetők meg:

1.) Emberi retrovírus-fertőzések kezelése és megelőzése.

2.) HIV I (a humán immunhiány, a korábban HTLV III/LAV jelölésű vírus) és HIV II által okozott megbetegedések (AIDS) és az azzal összefüggő állapotok, így ARC (AIDS related complex) és LAS (Lymphadenopathie-Syndrom), továbbá ezen vírus által okozott immungyengeség és agybe-

tegség kezelése vagy megelőzése.

3.) HTLV-I vagy HTLV-II fertőzés kezelése vagy megelőzése.

4.) AIDS-fertőzésgazda állapot kezelése vagy megelőzése.

Az állatgyógyászatban indikációként a következő területek nevezhetők meg:

- a) Maedvisna okozta fertőzések (juhoknál és kecskék-nél)
- b) progresszív pneumonia vírus (PPV) okozta fertőzések (juhoknál és kecskéknél)
- c) *caprine arthritis encephalitis* vírus okozta fertőzések (juhoknál és kecskéknél)
- d) zwoegersiekte vírus okozta fertőzések (juhoknál)
- e) anémiát okozó fertőző vírusok (lónál)
- f) macska leukémia vírus által okozott fertőzések
- g) macska-immunhiány vírus (FIV) által okozott fertőzések
- h) majom-immunhiány vírus (SIV) által okozott fertőzések.

A humán gyógyászatban előnyös indikációs területek az előzőekben felsoroltak közül a 2., 3. és 4. szerintiek.

A találmány tárgyköréhez tartoznak továbbá gyógyászati készítmények, amelyek nem toxikus, inert, gyógyászatilag elfogadható hordozók mellett egy vagy több (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak, vagy amelyek egy vagy több (I) általános képletű hatóanyagból állnak, valamint eljárás ezen készítmények előállítására.

Az (I) általános képletű hatóanyagok a fenti gyógyászati készítményekben előnyösen 0,1-99,5 tömeg% koncentrációban, a készítmény teljes tömegére vonatkoztatva előnyösen 0,5-95 tömeg% mennyiségben vannak jelen.

A fenti gyógyászati készítmények az (I) általános képletű vegyületeken kívül további gyógyászati hatóanyagokat is tartalmazhatnak.

A fenti gyógyászati készítményeket szokásos módon, ismert eljárásokat használva, így a hatóanyag(ok) hordozóval vagy hordozókkal történő keverése útján állítjuk elő.

Általában mind a humán, mind pedig az állatgyógyászatban előnyösnek mutatkozott a találmány szerinti hatóanyagok 24 óránként 0,5-500 mg/kg, előnyösen 1-100 mg/kg testtömeg dózisú beadása - adott esetben több részletben - a kívánt eredmény elérésére. Egy egyszeri beadásra szolgáló készítmény a hatóanyag(ka)t előnyösen 1-80 mg/kg testtömeg, különösen 1-30 mg/kg testtömeg mennyiségben tartalmazza. A kezelendő beteg típusától és testtömegétől, a betegség fajtájától és súlyosságától, a gyógyászati készítmény formulálási típusától és alkalmazásától, valamint a beadás időtartamától és időközzeitől függően szükségessé válhat a fenti adagolástól való eltérés.

Kiindulási vegyületek előállításaI. példa2-(4-Amino-benzil)-2H-1,2,3-triazol, a (K-1) képletű vegyület előállításaa) 2-(4-nitro-benzil)-2H-1,2,3-triazol

15,6 g (0,072 mol) 4-nitro-benzil-bromidot 5,0 g (0,072 mol) 1,2,3-triazollal és 20,2 g (0,15 mol) kálium-karbonáttal 70 ml acetonban 6 órán át visszacsepegő hűtő alatt forralunk. Lehűlés után a reakcióelegyet szűrjük, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A nyers terméket (szilikagélen metilén-klorid és metanol 98 : 2 térfogatarányú elegyével lefolytatott) oszlopkromatográfiás eljárással tisztítva 3,87 g terméket kapunk (kitermelés: 26 %). Olvadáspont: 96-100 °C.

b) 2-(4-amino-benzil)-2H-1,2,3-triazol

3,5 g (0,017 mol) 2-(4-nitro-benzil)-2H-1,2,3-triazolt 50 ml etil-acetátban 1 g (10 tömeg%-os) Pd/C katalizátor jelenlétében légköri nyomáson hidrogénezzük. A katalizátort szűrjük és dimetil-formamiddal alaposan öblítjük. Az oldószer vákuumban eltávolítva 2,1 g cím szerinti terméket kapunk (kitermelés: 72 %).

¹H-NMR (d₆-DMSO): s 5,4 (2H), d 6,5 (2H), d 7,0 (2H), s 7,7 (2H).

II. és III. példa1-(3-Amino-benzil)-1H-1,2,3-triazol [a (K-2) képletű vegyület, (II)] és 2-(3-amino-benzil)-2H-1,2,3-triazol [a (K-3) képletű vegyület, (III)] előállításaa) 1-(3-nitro-benzil)-1H-1,2,3-triazol és 2-(3-nit-

ro-benzil)-2H-1,2,3-triazol

12,3 g (0,072 mol) 3-nitro-benzil-kloridot és 5,0 g 1,2,3-triazolt 20,2 g (0,15 mol) kálium-karbonáttal 70 ml acetonban 6 órán át visszacsepegő hűtő alatt forralunk. A lehűlt reakcióelegyet szűrjük, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A nyers terméket (szilikagélen metilén-klorid és metanol 96 : 4 térfogatarányú elegyével lefolytatott) oszlopkromatográfiás eljárással elválasztva

- 4,1 g 96-97 °C olvadáspontú 1-(3-nitro-benzil)-1H-1,2,3-triazolt (kitermelés: 28 %) és
- 4,6 g 91-93 °C olvadáspontú 2-(3-nitro-benzil)-2H-1,2,3-triazolt (kitermelés: 31 %)

kapunk.

b) 4,1 g (0,02 mol) 1-(3-nitro-benzil)-1H-1,2,3-triazolt 100 ml etil-acetátban 1 g (10 tömeg%-os) Pd/C katalizátor jelenlétében légköri nyomáson hidrogénezünk. A katalizátort leszűrjük és dimetil-formamiddal alaposan öblítjük. Az oldószereket vákuumban eltávolítva 3,2 g terméket kapunk (kitermelés: 94 %; II. példa).

¹H-NMR (CDCl₃): s 5,4 (2H), m 6,5-6,7 (3H), t 7,15 (1H),
s 7,50 (1H), s 7,70 (1H).

4,6 g (0,023 mol) 2-(3-nitro-benzil)-2H-1,2,3-triazolt a II. példában leírt módon hidrogénezve 3,9 g terméket kapunk (kitermelés: 97 %, III. példa).

IV. és V. példa

1-(2-Amino-benzil)-1H-1,2,3-triazol [a (K-4) képletű vegyület, (IV)] és 2-(2-amino-benzil)-2H-1,2,3-triazol [a (K-5) képletű vegyület, (V)] előállítás

a) 1-(2-nitro-benzil)-1H-1,2,3-triazol és 2-(2-nitro-benzil)-2H-1,2,3-triazol

15,5 g (0,072 mol) 2-nitro-benzil-bromidot és 5,0 g (0,072 mol) 1,2,3-triazolt 20,2 g (0,15 mol) kálium-karbonáttal 70 ml acetonban 4 órán át visszacsepegtető hűtő alatt forralunk. A lehűlt reakcióelegyet szűrjük, és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A nyers terméket (szilikagélen metilén-klorid és metanol 96 : 4 térfogatarányú elegyével lefolytatott) oszlopkromatográfiás eljárással elválasztva

- 3,0 g 77-80 °C olvadáspontú 2-(2-nitro-benzil)-2H-1,2,3-triazolt (kitermelés: 20 %) és
- 6,8 g 110-115 °C olvadáspontú 1-(2-nitro-benzil)-1H-1,2,3-triazolt (kitermelés: 46 %)

kapunk.

b) 1-(2-amino-benzil)-1H-1,2,3-triazol

6,8 (0,033 mol) 1-(2-nitro-benzil)-1H-1,2,3-triazolt 100 ml etil-acetátban 1 g (10 tömeg%-os) Pd/C katalizátor jelenlétében légköri nyomáson hidrogénezünk. A katalizátort szűrjük és dimetil-formamiddal alaposan öblítjük. Az oldószereket vákuumban eltávolítva 5,6 g terméket kapunk (kitermelés: 97 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): s 5,45 (2H), m 6,65-6,85 (2H), m 7,10-7,25 (2H), s 7,50 (1H), s 7,70 (1H).

3,0 g (0,015 mol) 2-(2-nitro-benzil)-2H-1,2,3-triazolt a b) lépésben ismertetett módon hidrogénezve 2,4 g terméket kapunk (kitermelés: 91 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): s 5,50 (2H), m 6,60-6,85 (2H), m 7,05-7,35 (2H), s 7,55 (2H).

VI. példa

6,7-Difluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav, a (K-6) képletű vegyület előállítása

a) 2-(2,4,5-trifluor-benzoil)-3-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil-amino]-akrilsav-etil-észter

11,5 g (0,038 mol) 3-etoxi-2-(2,4,5-trifluor-benzoil)-akrilsav-etil-észtert 75 ml etanolhoz adunk, és 6,7 g (0,038 mol) 1-(4-amino-benzil)-1H-1,2,3-triazolt csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 12 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatva 15,8 g nyers terméket kapunk.

b) 6,7-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav-etil-észter

15 g (0,035 mol) a) lépésben kapott terméket 5,7 g (0,041 mol) kálium-karbonáttal 70 ml dimetil-formamidban 5 órán át 100 °C hőmérsékleten tartunk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot vízzel elkeverjük. A kapott elegyet 100 °C hőmérsékleten szárítva 13,2 g terméket kapunk (kitermelés: 92 %). Olvadáspont 183-185 °C.

c) 10 g (24 mmol) b) lépésben kapott észtert 0,6 g (24 mmol) lítium-hidroxiddal 100 ml tetrahidrofuránból, 5 ml dimetil-formamidból és 5 ml vízből álló elegyben 3 napon át szobahőmérsékleten keverünk. A leszívást követően kapott maradékot izopropanollal alaposan elkeverve és 100 °C hőmérsékleten szárítva 8,2 g cím szerinti terméket kapunk (kitermelés: 89 %). Olvadáspont: >280 °C.

VII. példa

7-Klór-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etil-észter, a (K-7) képletű vegyület előállítása

a) 2-(2,5-diklór-4-fluor-nikotinoil)-3-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil-amino]-akrilsav-etil-észter

2,9 g (8,6 mmol) 3-etoxi-2-(2,5-diklór-4-fluor-nikotinoil)-akrilsav-etil-észtert és 1,5 g (8,6 mmol) 1-(4-amino-benzil)-1H-1,2,3-triazolt 20 ml etanolban 12 órán át szobahőmérsékleten keverünk. Az oldószert vákuumban eltávolítva 3,65 g terméket kapunk (kitermelés: 91 %). Olvadáspont: 153-158 °C.

b) 3,5 g (7,5 mmol) a) lépésben kapott terméket 1,3 g (9,4 mmol) kálium-karbonáttal 20 ml dimetil-formamidban 5 órán át 120 °C hőmérsékleten tartunk. A lehűlt reakcióelegyet jeges vízre öntjük, és a kivált terméket elválasztva, majd 100 °C hőmérsékleten szárítva 3,05 g cím szerinti terméket kapunk (kitermelés: 94 %). Olvadáspont: 216-220 °C.

VIII. példa

6,7-Difluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav-etil-észter, a (K-8) képletű vegyület előállítása

a) 2-(2,4,5-trifluor-benzoil)-3-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il-metil)-fenil-amino]-akrilsav-etil-észter

3,6 g (0,012 mol) 3-etoxi-2-(2,4,5-trifluor-benzoil)-akrilsav-etil-észtert és 2,1 g (0,038 mol) 2-(4-amino-benzil)-2H-1,2,3-triazolt 25 ml etanolban éjszakán át szo-

bahőmérsékleten keverünk. Ezt követően vákuumban az összes illékony komponenst eltávolítva 5,0 g terméket kapunk (kitermelés: 97 %). Olvadáspont: 108-110 °C.

b) Az a) lépésben kapott 5,0 g (0,012 mol) terméket 1,9 g (0,014 mol) kálium-karbonáttal 25 ml dimetil-formamidban 5 órán át 100 °C hőmérsékleten tartjuk. A lehűlt reakcióelegyet jeges vízhez öntjük, és a kivált terméket elválasztva, majd 100 °C hőmérsékleten szárítva 4,0 g cím szerinti terméket kapunk (kitermelés: 85 %). Olvadáspont: 203-206 °C.

IX. példa

6,7-Difluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav-etil-észter, a (K-9) készletű vegyület előállítása

a) 2-(2,4,5-trifluor-benzoil)-3-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil-amino]-akrilsav-etil-észter

17,2 g (0,052 mol) 3-etoxi-2-(2,4,5-trifluor-benzoil)-akrilsav-etil-észtert és 10,0 g (0,057 mol) 1-(4-amino-benzil)-1H-1,2,4-triazolt 100 ml etanolban éjszakán át szobahőmérsékleten keverünk. A kivált terméket elválasztva és etanollal mosva 20,2 g cím szerinti vegyületet kapunk (kitermelés: 82 %). Olvadáspont: 137-139 °C.

b) 4,5 g (0,011 mol) a) lépésben kapott terméket 1,9 g (0,014 mol) kálium-karbonáttal 25 ml dimetil-formamidban 7 órán át 100 °C hőmérsékleten tartunk. A lehűlt reakcióelegyet jeges vízhez öntjük, és a kivált terméket elválasztva, majd 100 °C hőmérsékleten szárítva 2,94 g terméket kapunk (kitermelés: 68 %). Olvadáspont: 226-228 °C.

X. példa

7-Klór-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil]-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etil-észter, a (K-10) képletű vegyület előállítása

a) 2-(2,5-diklór-4-fluor-nikotinoil)-3-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil-amino]-akrilsav-etil-észter

9,7 g (0,029 mol) 3-etoxi-2-(2,5-diklór-4-fluor-nikotinoil)-akrilsav-etil-észtert és 5,0 g (0,029 mol) 1-(4-amino-benzil)-1H-1,2,4-triazolt 60 ml etanolban 3 órán át szobahőmérsékleten keverünk. Az oldószert vákuumban eltávolítva 13,5 g nyers terméket kapunk.

b) 13,3 g (28 mmol) a) lépésben kapott terméket 5,0 g (36 mmol) kálium-karbonáttal 70 ml dimetil-formamidban 4 órán át 100 °C hőmérsékleten tartunk. A lehűlt reakcióelegyet jeges vízhez öntjük, és a kivált terméket elválasztva, majd 100 °C hőmérsékleten szárítva 10,8 g cím szerinti vegyületet kapunk (kitermelés: 85 %). Olvadáspont: 225-228 °C.

XI. példa

6,7-Difluor-1,4-dihidro-1-[4-(N-imidazolil-metil)-fenil]-4-oxo-3-kinolinkarbonsav, a (K-11) képletű vegyület előállítása

a) 2-(2,4,5-trifluor-benzoil)-3-[4-(N-imidazolil-metil)-fenil-amino]-akrilsav-etil-észter

17,2 g (0,057 mol) 3-etoxi-2-(2,4,5-trifluor-benzoil)-akrilsav-etil-észtert és 10,0 g (0,057 mol) N-(4-amino-benzil)-imidazolt 100 ml etanolban éjszakán keresztül szobahőmérsékleten keverünk. Az illékony komponenseket vákuum-

ban eltávolítva 24,0 g nyers terméket kapunk.

b) 6,7-difluor-1,4-dihidro-1-[4-(N-imidazolil-metil)-fenil]-4-oxo-3-kinolinkarbonsav-etil-észter

Az a) lépésben kapott 24,0 g terméket 14,3 g (0,1 mol) kálium-karbonáttal 200 ml dimetil-formamidban 6 órán át 100 °C hőmérsékleten tartjuk. Az illékony komponenseket vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot (szilikagélen metilén-klorid és metanol 96 : 4 térfogatarányú elegyével lefolytatott) oszlopkromatográfiás eljárással tisztítva 15,3 g terméket kapunk (az eljárás két lépésére vonatkoztatott kitermelés: 65 %). Olvadáspont: 251-254 °C.

c) 200 mg (0,49 mmol) b) lépésben kapott észtert 1 ml ecetsav, 1 ml víz és 0,1 ml koncentrált kénsav elegyében 2 órán át 80 °C hőmérsékleten tartunk. A lehűlt reakcióelegyet kevés jeges vízhez adjuk, majd a terméket elválasztva 180 mg cím szerinti vegyületet kapunk (kitermelés: 96 %). Olvadáspont: >280 °C.

XII. példa

6,7-Difluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[3-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav-etil-észter, a (K-12) készletű vegyület előállítás

a) 2-(2,4,5-trifluor-benzoil)-3-[3-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil-amino]-akrilsav-etil-észter

5,9 g (0,019 mol) 3-etoxi-2-(2,4,5-trifluor-benzoil)-akrilsav-etil-észtert és 3,4 g (0,019 mol) 1-(3-amino-benzil)-1H-1,2,3-triazolt 40 ml etanolban éjszakán át keverünk. Az illékony komponenseket vákuumban eltávolítva 7,8 g terméket kapunk (kitermelés: 92 %). Olvadáspont: 126-128

°C.

b) 7,7 g (0,018 mol) a) lépésben kapott terméket 3,1 g (0,022 mol) kálium-karbonáttal 45 ml dimetil-formamidban 4 órán át 100 °C hőmérsékleten tartunk. A lehűlt reakcióelegyet 180 ml jeges vízhez adjuk. A kivált terméket elválasztva és 100 °C hőmérsékleten szárítva 6,2 g cím szerinti vegyületet kapunk (kitermelés: 85 %). Olvadáspont: 187-189 °C.

XIII. példa

6,7-Difluor-1,4-dihidro-1-[3-(2H-1,2,3-triazol-2-il-metil)-fenil]-4-oxo-3-kinolinkarbonsav-etil-észter, a (K-13) képletű vegyület előállítása

a) 2-(2,4,5-trifluor-benzoil)-3-[3-(2H-1,2,3-triazol-2-il-metil)-fenil-amino]-akrilsav-etil-észter

4,0 g (0,013 mol) 3-etoxi-2-(2,4,5-trifluor-benzoil)-akrilsav-etil-észtert és 2,3 g (0,013 mol) 2-(3-amino-benzil)-2H-1,2,3-triazolt 25 ml etanolban éjszakán át keverünk. Az illékony komponenseket vákuumban eltávolítva 5,5 g nyers terméket kapunk.

b) Az a) lépésben kapott 5,5 g (0,013 mol) terméket 2,3 g (0,017 mol) kálium-karbonáttal 30 ml dimetil-formamidban 4 órán át 100 °C hőmérsékleten tartjuk. A lehűlt reakcióelegyet 180 ml jeges vízhez adjuk, és a kivált terméket elválasztjuk. 100 °C hőmérsékleten lefolytatott szárítás útján 4,5 g cím szerinti vegyületet kapunk (kitermelés: 86 %). Olvadáspont: 144-146 °C.

XIV. példa

6,7-Difluor-1,4-dihidro-1-[3-(2H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-

-fenil]-4-oxo-3-kinolinkarbonsav-etil-észter, a (K-14) képletű vegyület előállítása

a) 2-(2,4,5-trifluor-benzoil)-3-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil-amino]-akrilsav-etil-észter

8,7 g (0,029 mol) 3-etoxi-2-(2,4,5-trifluor-benzoil)-akrilsav-etil-észtert és 5,0 g (0,029 mol) 1-(3-amino-benzil)-1H-1,2,3-triazolt 60 ml etanolban éjszakán át keverünk. Az illékony komponenseket vákuumban eltávolítva 12,4 g nyers terméket kapunk.

b) Az a) lépésben kapott 12,4 g (0,013 mol) terméket 5,4 g (0,039 mol) kálium-karbonáttal 80 ml dimetil-formamidban 2 órán át 100 °C hőmérsékleten tartjuk. A lehűlt reakcióelegyet jeges vízhez adjuk, majd metilén-kloriddal extraháljuk. Rotációs bepárlás után a terméket 100 °C hőmérsékleten szárítva 10,0 g cím szerinti vegyületet kapunk (kitermelés: 84 %). Olvadáspont: 175-180 °C.

XV. példa

7-Klór-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil]-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etil-észter, a (K-15) képletű vegyület előállítása

a) 2-(2,5-diklór-4-fluor-nikotinoil)-3-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil-amino]-akrilsav-etil-észter

5,7 g (0,017 mol) 3-etoxi-2-(2,5-diklór-4-fluor-nikotinoil)-akrilsav-etil-észtert és 3,0 g (0,017 mol) 1-(3-amino-benzil)-1H-1,2,4-triazolt 35 ml etanolban éjszakán át keverünk. Az oldószert vákuumban eltávolítva 7,7 g nyers terméket kapunk.

b) Az a) lépésben kapott 7,7 g (16 mmol) terméket 3,4 g (24 mmol) kálium-karbonáttal 50 ml dimetil-formamidban 2 órán át 100 °C hőmérsékleten tartjuk. A lehűlt reakcióelegyet jeges vízhez adjuk, metilén-kloriddal extraháljuk, majd a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk. Rotációs bepárlás után a terméket 100 °C hőmérsékleten szárítva 4,9 g cím szerinti vegyületet kapunk (az eljárás két lépésére vonatkoztatott kitermelés: 67 %). Olvadáspont: 186-189 °C.

XVI. példa

6,7-Difluor-1,4-dihidro-1-[3-(N-imidazolil-metil)-fenil]-4-oxo-3-kinolinkarbonsav, a (K-16) képletű vegyület előállítása

a) 2-(2,4,5-trifluor-benzoil)-3-[3-(N-imidazolil-metil)-fenil-amino]-akrilsav-etil-észter

8,7 g (0,029 mol) 3-etoxi-2-(2,4,5-trifluor-benzoil)-akrilsav-etil-észtert és 5,0 g (0,029 mol) N-(3-amino-benzil)-imidazolt 60 ml etanolban éjszakán át szobahőmérsékleten keverünk. Az illékony komponenseket vákuumban eltávolítva 12,3 g nyers terméket kapunk.

b) 6,7-difluor-1,4-dihidro-1-[3-(N-imidazolil-metil)-fenil]-4-oxo-3-kinolinkarbonsav-etil-észter

Az a) lépésben kapott 12,3 g terméket 5 g (0,036 mol) kálium-karbonáttal 70 ml dimetil-formamidban 2 órán át 100 °C hőmérsékleten tartjuk. A lehűlt reakcióelegyet jeges vízhez öntjük, metilén-kloriddal extraháljuk, majd rotációs bepárlást végzünk. A nyers terméket (szilikagélen metilén-klorid és metanol 96 : 4 térfogatarányú elegyével lefolytatott) oszlopkromatográfiás eljárással tisztítva 3,3 g

terméket kapunk (az eljárás két lépésére vonatkoztatott kitermelés: 28 %). Olvadáspont: 193-194 °C.

c) 200 mg (0,49 mmol) b) lépésben kapott észtert 1 ml ecetsav, 1 ml víz és 0,1 ml tömény kénsav elegyében 2 órán át 80 °C hőmérsékleten tartunk. A lehűlt reakcióelegyet kevés jeges vízhez adjuk, majd a terméket elválasztva 130 mg cím szerinti vegyületet kapunk (kitermelés: 68 %). Olvadáspont: >280 °C.

XVII. példa

6,7-Difluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav-etil-észter, a (K-17) képletű vegyület előállítása

a) 2-(2,4,5-trifluor-benzoil)-3-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil-amino]-akrilsav-etil-észter

5,0 g (0,016 mol) 3-etoxi-2-(2,4,5-trifluor-benzoil)-akrilsav-etil-észtert és 2,8 g (0,016 mol) 1-(2-amino-benzil)-1H-1,2,3-triazolt 30 ml etanolban éjszakán át keverünk. Az illékony komponenseket vákuumban eltávolítva 6,4 g nyers terméket kapunk. Olvadáspont: 124-126 °C.

b) 6,0 g (0,014 mol) a) lépésben kapott terméket 2,4 g (0,017 mol) kálium-karbonáttal 35 ml dimetil-formamidban 4 órán át 100 °C hőmérsékleten tartunk. A lehűlt reakcióelegyet 180 ml jeges vízhez öntjük, majd a kivált terméket elválasztva és 100 °C hőmérsékleten szárítva 3,9 g cím szerinti vegyületet kapunk (kitermelés: 68 %). Olvadáspont: 224-226 °C.

XVIII. példa

6,7-Difluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il-

-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav-etil-észter, a (K-18) képletű vegyület előállítása

a) 2-(2,4,5-trifluor-benzoil)-3-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il-metil)-fenil-amino]-akrilsav-etil-észter

3,9 g (0,013 mol) 3-etoxi-2-(2,4,5-trifluor-benzoil)-akrilsav-etil-észtert és 2,3 g (0,013 mol) 2-(3-amino-benzil)-2H-1,2,3-triazolt 25 ml etanolban éjszakán át keverünk. Az illékony komponenseket vákuumban eltávolítva 4,9 g terméket kapunk (kitermelés: 89 %). Olvadáspont: 98-99 °C.

b) 4,5 g (0,011 mol) a) lépésben kapott terméket 1,7 g (0,012 mol) kálium-karbonáttal 25 ml dimetil-formamidban 4 órán át 100 °C hőmérsékleten tartunk. A lehűlt reakcióelegyet 180 ml jeges vízhez öntjük, majd a kivált terméket elválasztva és 100 °C hőmérsékleten szárítva 3,7 g cím szerinti vegyületet kapunk (kitermelés: 88 %). Olvadáspont: 144-145 °C.

XIX. példa

6,7-Difluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav-etil-észter, a (K-19) képletű vegyület előállítása

a) 2-(2,4,5-trifluor-benzoil)-3-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil-amino]-akrilsav-etil-észter

8,7 g (0,029 mol) 3-etoxi-2-(2,4,5-trifluor-benzoil)-akrilsav-etil-észtert és 5,0 g (0,029 mol) 1-(3-amino-benzil)-1H-1,2,4-triazolt 60 ml etanolban éjszakán át keverünk. Az illékony komponenseket vákuumban eltávolítva 14,3 g nyers terméket kapunk.

b) 12,4 g a) lépésben kapott terméket 5,7 g (0,04 mol) kálium-karbonáttal 80 ml dimetil-formamidban 3,5 órán át 100 °C hőmérsékleten tartunk. A lehűlt reakcióelegyet jeges vízhez öntjük, metilén-kloriddal extraháljuk, és az oldószert rotációs bepárlás útján eltávolítjuk. A nyers terméket (szilikagélen metilén-klorid és metanol 96 : 4 térfogatarányú elegyével lefolytatott) oszlopkromatográfiás eljárással tisztítva 6,5 g cím szerinti vegyületet kapunk (kitermelés: 54 %). Olvadáspont: 214-216 °C.

XX. példa

6,7-Difluor-1,4-dihidro-1-[2-(N-imidazolil-metil)-fenil]-4-oxo-3-kinolinkarbonsav, a (K-20) képletű vegyület előállítása

a) 2-(2,4,5-trifluor-benzoil)-3-[2-(N-imidazolil-metil)-fenil-amino]-akrilsav-etil-észter

7,85 g (0,026 mol) 3-etoxi-2-(2,4,5-trifluor-benzoil)-akrilsav-etil-észtert és 4,5 g (0,026 mol) N-(2-amino-benzil)-imidazolt 50 ml etanolban éjszakán át szobahőmérsékleten keverünk. Az illékony komponenseket vákuumban eltávolítjuk, majd a maradékot kromatográfiás eljárással tisztítva 7,87 g terméket kapunk (kitermelés: 70 %).

b) 6,7-difluor-1,4-dihidro-1-[2-(N-imidazolil-metil)-fenil]-4-oxo-3-kinolinkarbonsav-etil-észter

7,8 g (0,018 mol) a) lépésben kapott terméket 3,1 g (0,022 mol) kálium-karbonáttal 45 ml dimetil-formamidban 3,5 órán át 100 °C hőmérsékleten tartunk. A lehűlt reakcióelegyet jeges vízhez öntjük, majd metilén-kloriddal extraháljuk. A rotációs bepárlás útján kapott nyers terméket (szilikagélen metilén-klorid és metanol 96 : 4 térfogatará-

nyú elegyével lefolytatott) oszlopkromatográfiás eljárással tisztítva 4,7 g terméket kapunk (kitermelés: 64 %). Olvadáspont: 225-227 °C.

c) 200 mg (0,49 mmol) b) lépésben kapott észtert 1 ml ecetsav, 1 ml víz és 0,1 ml tömény kénsav elegyében 2 órán át 80 °C hőmérsékleten tartunk. A lehűlt reakcióelegyet hígított nátrium-hidroxid-oldattal semlegesítjük, majd metilén-kloriddal extraháljuk. Rotációs bepárlás után 67 mg cím szerinti vegyületet kapunk (kitermelés: 37 %). Olvadáspont: 210-214 °C (bomlás közben).

XXI. példa

6,7,8-Trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav, a (K-21) képletű vegyület előállítása

a) 2-(2,3,4,5-tetrafluor-benzoil)-3-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil-amino]-akrilsav-etil-észter

12 g (0,069 mol) 1-(4-amino-benzil)-1H-1,2,3-triazolt 120 ml etanolba viszünk be, és szobahőmérsékleten 30 ml metilén-kloridban lévő 22,0 g (0,069 mol) 3-etoxi-2-(2,3,4,5-tetrafluor-benzoil)-akrilsav-etil-észterrel reagáltatjuk. A reakcióelegyet 12 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítva 30,8 g nyers terméket kapunk.

b) 6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav-etil-észter

Az a) lépésben kapott 30,8 g (0,069 mol) terméket

130 ml dimetil-formamidban 4,4 g (0,076 mol) kálium-fluoriddal 3 órán át 90 °C hőmérsékleten tartjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, majd a maradékot metilén-klorid és víz elegyében felvesszük. Az extrahálás lefolytatása után az egyesített szerves fázisokat vízzel semleges kémhatás eléréséig mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, majd a maradékot etil-acetát és izooktán 1 : 1 térfogatarányú elegyével elkeverve 23,2 g terméket kapunk (kitermelés: 79 %). Olvadáspont: 170-172 °C.

c) A b) lépésben kapott 23,2 g (54,2 mmol) észtert 1,3 g (54,2 mmol) lítium-hidroxiddal 240 ml tetrahidrofuran, 100 ml dimetil-formamid és 12 ml víz elegyében éjszaka át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, majd a nyers terméket (szilikagélen metilén-klorid és metanol 95 : 5 térfogatarányú elegyével lefolytatott) oszlopkromatográfiás eljárással tisztítva 10,7 g cím szerinti vegyületet kapunk (kitermelés: 89 %). Olvadáspont: 170-172 °C.

XXII. példa

8-Klór-6,7-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav, a (K-22) képletű vegyület előállítása

a) 2-(3-klór-2,4,5-trifluor-benzoil)-3-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil-amino]-akrilsav-etil-észter

8 g (0,046 mol) 1-(4-amino-benzil)-1H-1,2,3-triazolt 80 ml etanolhoz adunk, majd szobahőmérsékleten 4 ml meti-

lén-kloridban lévő 14,7 g (0,046 mol) 3-etoxi-2-(3-klór-2,4,5-trifluor-benzoil)-akrilsav-etil-észterrel reagáltatjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 12 órán át keverjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítva 21,3 g nyers terméket kapunk.

b) 8-klór-6,7-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav-etil-észter

Az a) lépésben kapott 21,3 g (0,069 mol) terméket 90 ml dimetil-formamidban 4,9 g (0,050 mol) kálium-fluoriddal 3 órán át 90 °C hőmérsékleten tartjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, majd a maradékot metilén-klorid és víz elegyében felvesszük. Az extrakció lefolytatása után az egyesített szerves fázisokat vízzel semleges kémhatás eléréséig mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítva 12,2 g terméket kapunk (kitermelés: 60 %). Olvadáspont: 120-122 °C.

c) 12,0 g (27 mmol) b) lépésben kapott észtert 720 mg (27 mmol) lítium-hidroxiddal 120 ml tetrahidrofurán, 50 ml dimetil-formamid és 6 ml víz elegyében 3 napon át szobahőmérsékleten keverünk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, majd a nyers terméket (szilikagélen metilén-klorid, metanol és ecetsav 10 : 1 : 0,5 térfogatarányú elegyével lefolytatott) oszlopkromatográfiás eljárással tisztítva 9,4 g cím szerinti vegyületet kapunk (kitermelés: 84 %). Olvadáspont: 201-203 °C.

XXIII. példa

8-Klór-6,7-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[4-(2H-1,2,3-triazol-

-2-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav, a (K-23) képletű
vegyület előállítása

A XXII. példában leírtakhoz hasonló módon eljárva kapjuk a cím szerinti vegyületet. Olvadáspont: >250 °C.

XXIV. példa

6,7,8-Trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il-
-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav, a (K-24) képletű vegyület
előállítása

a) 2-(2,3,4,5-tetrafluor-benzoil)-3-[4-(1H-1,2,4-
-triazol-1-il-metil)-fenil-amino]-akrilsav-etil-
-észter

3,9 g (0,022 mol) 1-(4-amino-benzil)-1H-1,2,4-triazolt 40 ml etanolhoz adunk, majd szobahőmérsékleten 2 ml metilén-kloridban lévő 7,2 g (0,022 mol) 3-etoxi-2-(2,3,4,5-tetrafluor-benzoil)-akrilsav-etil-észterrel reagáltatjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 12 óráig keverjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítva 10,0 g nyers terméket kapunk.

b) 6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,4-
-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav-
-etil-észter

Az a) lépésben kapott 10,0 g (0,022 mol) terméket 50 ml dimetil-formamidban 1,4 g (0,025 mol) kálium-fluoriddal 3 órán át 90 °C hőmérsékleten tartjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, majd a maradékot metilén-klorid és víz elegyében felvesszük. Az extrakció lefolytatása után az egyesített szerves fázisokat vízzel semleges kémhatás eléréséig mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát fölött szá-

rítjuk. A nyers terméket (szilikagélen metilén-klorid és metanol 95 : 5 térfogatarányú elegyével lefolytatott) oszlopkromatográfiás eljárással tisztítva 8,9 g terméket kapunk (kitermelés: 94 %). Olvadáspont: 160-162 °C.

c) A b) lépésben kapott 8,9 g (20,8 mmol) észtert 500 mg (20,8 mmol) lítium-hidroxiddal 90 ml tetrahidrofurán, 4,5 ml dimetil-formamid és 4,5 ml víz elegyében éjszakan át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, majd a nyers terméket (szilikagélen metilén-klorid és metanol 95 : 5 térfogatarányú elegyével lefolytatott) oszlopkromatográfiás eljárással tisztítva 6,2 g cím szerinti vegyületet kapunk (kitermelés: 75 %). Olvadáspont: 256-258 °C.

XXV. példa

8-Klór-6,7-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav, a (K-25) képletű vegyület előállítása

A XXIV. példában leírtakhoz hasonló módon eljárva kapjuk a cím szerinti vegyületet. Olvadáspont: 232-234 °C.

XXVI. példa

N-Izopropil-[6,7-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav-amid, a (K-26) képletű vegyület előállítása

2,67 g (7,0 mmol) 6,7-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsavat 25 ml száraz toluolban szuszpendáltatunk, és szárítás céljából vízleválasztó feltétellel ellátott lombikban forraljuk. A lehűlt szuszpenzióhoz 0,55 ml (7,5 mmol) tionil-klo-

ridot adunk, az elegyet a gázfejlődés megszűnéséig forraljuk, majd szobahőmérsékleten 1,3 ml (15 mmol) izopropil-amint adunk hozzá, és az elegyet további 2 órán át forraljuk. Feldolgozás céljából a lehűlt oldatot 1 mol/l koncentrációjú sósavoldatban keverjük, és metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A vízmentes nátrium-szulfát fölött szárított oldatot rotációs bepárlás útján kezeljük, majd a nyers terméket (szilikagélen metilén-klorid és metanol 9 : 1 térfogatarányú eleggyével lefolytatott) oszlopkromatográfiás eljárással tisztítva 0,7 g cím szerinti vegyületet kapunk (kitermelés: 24 %). Olvadáspont: 223-225 °C.

XXVII. példa

N,N-Diizopropil-[6,7-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav-amid,
a (K-27) képletű vegyület előállítása

0,95 g (2,5 mmol) 6,7-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsavhoz 10 ml acetonban 0 °C hőmérsékleten 0,28 ml (2,7 mmol) trietil-amint adunk. Ezt követően ezen a hőmérsékleten 30 perc időtartam alatt 0,38 ml (2,7 mmol) klór-hangyasav-etil-észtert csepegtetünk az elegyhez. 0,38 ml (2,7 mmol) diizopropil-amin hozzáadása után a reakcióelegyet 1 órán át visszacsepegtető hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegy feldolgozása során telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-klorid-oldattal

mosva és vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítva 1,1 g cím szerinti vegyületet kapunk (kitermelés: 95 %). Olvadáspont: 85-87 °C.

A XXVII. példában ismertetett eljárás analógiájára kapjuk az I. táblázatban feltüntetett, a (II) általános képletű vegyületek szűkebb körét alkotó (IIa) általános képletű vegyületeket.

I. táblázat

Példa száma	R ⁶	Op. (°C)
XXVIII.	-NHC(CH ₂ OH) ₂ CH ₃	171-173
XXIX.	-NHCH ₂ CH(OH)CH ₃	75-77
XXX.	-NHCH ₂ CH ₂ OH	90-92
XXXI.	-NHCH ₂ CH ₂ OCH ₃	156-158

XXXII. példa

7-Klór-1,4-dihidro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil]-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etil-észter, a (K-32)
képletű vegyület előállítása

a) (2,6-diklór-nikotinoil)-malonsav-dietil-észter

7,21 g (0,075 mol) magnézium-kloridot 0 °C hőmérsékleten 75 ml abszolút acetonitrilbe viszünk be, és jeges fürdővel történő hűtés közben 12,12 g (0,075 mol) malonsav-dietil-észtert csepegtetünk hozzá. Ezt követően 15,34 g (0,150 mol) trietil-amint csepegtetünk az elegyhez 0 °C hőmérsékleten, majd 60 perc időtartamú keverés után 0 °C-on

17,0 g (0,075 mol) 2,6-diklór-nikotinsav-kloridot [Helvetica Chimica Acta, 59, 222 (1976)] csepegtetünk hozzá, és szobahőmérsékletre történő melegedés közben éjszakán át keverjük. Ezután a reakcióelegyhez 80 ml 18 tömeg%-os sósavat adunk, metil-terc-butil-éterrel extraháljuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük.

b) (2,6-diklór-nikotinoil)-ecetsav-etil-észter

A nyers (2,6-diklór-nikotinoil)-malonsav-dietil-észtert 45 ml vízben 90 mg p-toluolszulfonsavval 2 órán át visszacsepegő hűtő alatt forraljuk. Az elegyet metilén-kloriddal extraháljuk, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A nyers terméket szilikagélen (diklór-metán eluálószerrel) tisztítva 14,2 g terméket kapunk (a két reakciólépésre vonatkoztatott kitermelés: 72 %).

c) (2,6-diklór-nikotinoil)-3-etoxi-akrilsav-etil-
-észter

43 g (0,162 mol) b) lépés szerinti terméket 38,1 g (0,26 mol) o-hangyasav-etil-észterben és 42,4 g (0,42 mol) ecetsavanhidridben 2 órán át 150-160 °C hőmérsékletre hevítünk. A könnyen illékony alkotórészeket nagy vákuumban 100 °C-ig terjedő fürdőhőmérsékleten ledesztillálva 50,5 g nyers terméket kapunk, amit további feldolgozás nélkül közvetlenül reagáltatunk.

d) 2-(2,5-diklór-nikotinoil)-3-[4-(1H-1,2,4-triazol-
-1-il-metil)-fenil-amino]-akrilsav-etil-észter

7 g (0,022 mol) c) lépésben kapott terméket és 3,8 g

(0,022 mol) 1-(4-amino-benzil)-1H-1,2,4-triazolt 40 ml etanolban éjszakán át szobahőmérsékleten keverünk. Az oldószert vákuumban eltávolítva 9,7 g nyers terméket kapunk.

e) 26,0 g (0,058 mol) d) lépésben kapott terméket 9,5 g (0,066 mol) kálium-karbonáttal 140 ml dimetil-formamidban 4 órán át 80 °C hőmérsékletre hevítünk. A lehűlt reakcióelegyet jeges vízhez adjuk, a kivált terméket izolálva és 100 °C hőmérsékleten szárítva 18,7 g cím szerinti vegyületet kapunk (kitermelés: 78 %). Olvadáspont: 253-256 °C.

Előállítási példák

1. példa

6-Fluor-7-[4-(4-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-1,4-dihidro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav-etil-észter, az (1) képletű vegyület előállítása

490 mg (1,2 mmol) 6,7-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav-etil-észtert 650 mg (3,6 mmol) N-(4-fluor-fenil)-piperazinnal 12 ml N-metil-pirrolidonban 8 órán át 140 °C hőmérsékleten tartunk. Az illékony komponenseket nagy vákuumban eltávolítjuk, a maradékot izopropanollal elkeverve és 100 °C hőmérsékleten szárítva 580 mg terméket kapunk (kitermelés: 84 %). Olvadáspont: 128-130 °C.

2. példa

6-Fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(3-fenil-piperazin-1-il)-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav-etil-észter, a (2) képletű vegyület előállítása

Az 1. példában ismertetett módon járunk el, ennek során 3-fenil-piperazinból kiindulva acetonitrilben történő

elkeverés után a cím szerinti vegyületet kapjuk. Olvadáspont: 219-221 °C.

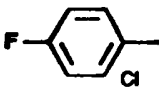
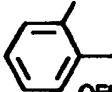
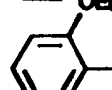
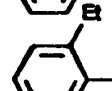
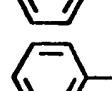
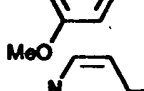
3. példa

6-Fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-fenil-piperazin-1-il)-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav,
a (3) képletű vegyület előállítása

286 mg (0,75 mmol) 6,7-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsavat és 364 mg (2,25 mmol) N-fenil-piperazint 7,5 ml N-metil-pirrolidonban 1 órán át 120 °C hőmérsékleten tartunk. Az illékony komponenseket nagy vákuumban eltávolítjuk, a maradékot acetonitrillel elkeverve és 100 °C hőmérsékleten szárítva 150 mg terméket kapunk (kitermelés: 38 %). Olvadáspont: >290 °C.

A 3. példában ismertetett módon eljárva kapjuk az 1. táblázatban feltüntetett (Ia) általános képletű vegyületeket.

1. táblázat

Példa száma	Reakció- körülmények	Az izolálás közege	Olvasás- pont (°C)	R ⁸
4.	1 h/140 °C	izopropanol	225-227	
5.	1 h/120 °C	izopropanol	>280	
6.	16 h/RT	acetonitril	>280	
7.	1 h/100 °C	acetonitril	138-140	
8.	3 h/60 °C	acetonitril	>280	
9.	1 h/120 °C	DMF/víz	236-238	
10.	1 h/140 °C	izopropanol	217-219	

11. példa

6-Fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(3-fenil-piperazin-1-il)-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav,
a (11) képletű vegyület előállítása

286 mg (0,75 mmol) 6,7-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsavat és 365 mg (2,25 mmol) 3-fenil-piperazint 7,5 ml N-metil-pirrolidonban 1 órán át 120 °C hőmérsékleten tartunk. Az illékony komponenseket nagy vákuumban eltávolítjuk, a maradékot izopropanollal elkeverve és 100 °C hőmérsékleten szárítva 210 mg terméket kapunk (kitermelés: 53 %). Olva-

dáspont: 163-165 °C.

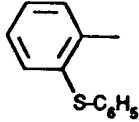
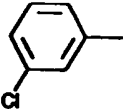
12. példa

6-Fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-[4-(4-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolin-karbonsav, a (12) képletű vegyület előállítása

286 mg (0,75 mmol) 6,7-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsavat 290 mg (0,86 mmol) N-(4-hidroxi-fenil)-piperazinnal és 385 mg (3,4 mmol) diaza-biciklo[2.2.2]oktánnal 7,5 ml N-metil-pirrolidonban 2 órán át 120 °C hőmérsékleten tartunk. Az illékony komponenseket nagy vákuumban eltávolítjuk, a maradékot vízzel elkeverve és 100 °C hőmérsékleten szárítva 390 mg terméket kapunk (kitermelés: 96 %). Olvadáspont: 269-271 °C.

A 12. példában ismertetett módon eljárva állítjuk elő a 2. táblázatban felsorolt (Ia) általános képletű vegyületeket.

2. táblázat

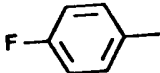
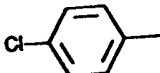
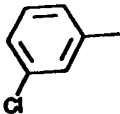
Példa száma	Az izolálás közege	Olvadáspont (°C)	R ⁸
13.	izopropanol	248-250	
14.	víz	133-135	
15.	víz	254-256	

16. példa6-Fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-fenil-piperazin-1-il)-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etil-észter, a (16) képletű vegyület előállítása

0,5 g (1,2 mmol) 7-klór-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etil-észtert 190 mg (1,2 mmol) N-fenil-piperazinnal és 460 mg (4,1 mmol) diaza-biciklo[2.2.2]oktánnal 12 ml dimetil-szulfoxidban 4 órán át 120 °C hőmérsékleten tartunk. Az illékony alkotórészeket nagy vákuumban eltávolítjuk, a maradékot vízzel elkeverve és 100 °C hőmérsékleten szárítva 430 mg cím szerinti vegyületet kapunk (kitermelés: 66 %). Olvadáspont: 201-203 °C.

A 16. példában ismertetett módon eljárva kapjuk a 3. táblázatban feltüntetett (Ib) általános képletű vegyületeket.

3. táblázat

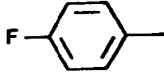
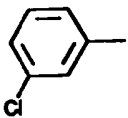
Példa száma	Olvadáspont (°C)	R ⁸
17.	180-183	
18.	115-117	
19.	86-89	

20. példa6-Fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-fenil-piperazin-1-il)-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-1,8-naftiridin-3-karbonsav, a (20) képletű vegyület előállítása

300 mg (0,5 mmol) 16. példa szerinti észtert 1 ml 1 mol/l koncentrációjú nátrium-hidroxid-oldattal 5 ml etanol és 5 ml víz elegyében 1,5 órán át 50 °C hőmérsékleten tartunk. Az elegyet hígított sósavval semlegesítjük, majd az oldószereket vákuumban eltávolítjuk. A maradékot (szilika-gélen metilén-klorid és metanol 9 : 1 térfogatarányú eleggyel lefolytatott) oszlopkromatográfiás eljárással tisztítva 240 mg cím szerinti terméket kapunk (kitermelés: 85 %). Olvadáspont (bomlás közben): 279-281 °C.

A 20. példában ismertetett módon eljárva kapjuk a 4. táblázatban felsorolt (Ic) általános képletű vegyületeket.

4. táblázat

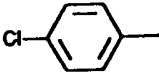
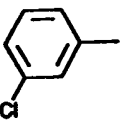
Példa száma	Olvadáspont (°C)	R ⁸
21.	225-227 (bomlik)	
22.	238-240 (bomlik)	
23.	200-204 (bomlik)	

24. példa6-Fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-fenil-piperazin-1-il)-1-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav-etil-észter, a (24) képletű vegyület előállítás

0,5 g (1,2 mmol) 6,7-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav-etil-észtert 190 mg (1,2 mmol) N-fenil-piperazinnal és 460 mg (4,1 mmol) diaza-biciklo[2.2.2]oktánnal 12 ml dimetil-szulfoxidban 3 órán át 120 °C hőmérsékleten tartunk. Az illékony komponenseket nagy vákuumban eltávolítjuk, a maradékot vízzel elkeverve és 100 °C hőmérsékleten szárítva 580 mg cím szerinti terméket kapunk (kitermelés: 80 %). Olvadáspont: 230-232 °C.

A 24. példában ismertetett módon eljárva állítjuk elő az 5. táblázatban felsorolt (Id) általános képletű vegyületeket.

5. táblázat

Példa száma	Olvadáspont (°C)	R ⁸
25.	227-229	
26.	187-189	
27.	189-190	

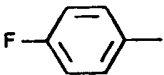
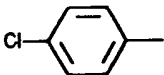
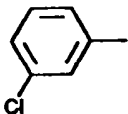
28. példa

6-Fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-fenil-piperazin-1-il)-1-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav,
a (28) képletű vegyület előállítása

0,5 g (0,5 mmol) 20. példában kapott észtert 9 ml etanol és 9 ml víz elegyében 1,8 ml 1 mol/l koncentrációjú nátrium-hidroxid-oldattal 1,5 órán át 50 °C hőmérsékleten tartunk. Az elegyet hígított sósavoldattal semlegesítjük, majd az oldószereket vákuumban eltávolítjuk. A maradékot (szilikagélen metilén-klorid és metanol 9 : 1 térfogatarányú elegyével lefolytatott) oszlopkromatográfiás eljárással tisztítva 0,39 g cím szerinti vegyületet kapunk (kitermelés: 82 %). Olvadáspont (bomlás közben): 208-210 °C.

A 28. példában ismertetett módon eljárva kapjuk a 6. táblázatban feltüntetett (Ie) általános képletű vegyületeket.

6. táblázat

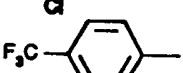
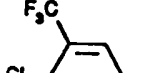
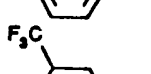
Példa száma	Olvadáspont (°C)	R ⁸
29.	247-249	
30.	246-248	
31.	197-201	

32. példa**6-Fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-fenil-piperazin-1-il)-1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav-etil-észter, a (32) képletű vegyület előállítása**

0,5 g (1,2 mmol) 6,7-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav-etil-észtert 190 mg (1,2 mmol) N-fenil-piperazinnal és 460 mg (4,1 mmol) diaza-biciklo[2.2.2]oktánnal 12 ml dimetil-szulfoxidban 3 órán át 120 °C hőmérsékleten tartunk. Az illékony komponenseket nagy vákuumban eltávolítjuk, a maradékot vízzel elkeverve és 100 °C hőmérsékleten szárítva 600 mg cím szerinti terméket kapunk (kitermelés: 89 %). Olvadáspont: 217-218 °C.

A 32. példában ismertetett módon eljárva kapjuk a 7. táblázatban felsorolt (If) általános képletű vegyületeket.

7. táblázat

Példa száma	Olvadáspont (°C)	R ⁸
33.	72-74	
34.	98-100	
35.	110-112	
36.	128-130	
37.	126-128	
38.	221-225	

39. példa

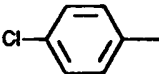
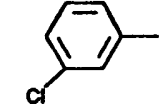
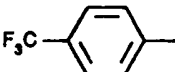
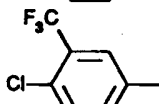
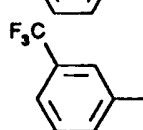
6-Fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-fenil-piperazin-1-il)-1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav,
a (39) képletű vegyület előállítása

0,5 g (0,9 mmol) 32. példában kapott észtert 9 ml etanol és 9 ml víz elegyében 1,8 ml 1 mol/l koncentrációjú nátrium-hidroxid-oldattal 1,5 órán át 50 °C hőmérsékleten tartunk. Az elegyet hígított sósavoldattal semlegesítjük, majd az oldószereket vákuumban eltávolítjuk. A maradékot (szilikagélen metilén-klorid és metanol 9 : 1 térfogatarányú elegyével lefolytatott) oszlopkromatográfiás eljárással

tisztítva 0,46 g cím szerinti vegyületet kapunk (kitermelés: 82 %). Olvadáspont: 234-236 °C.

A 39. példában ismertetett módon eljárva kapjuk a 8. táblázatban feltüntetett (I_g) általános képletű vegyületeket.

8. táblázat

Példa száma	Olvadáspont (°C)	R ⁸
40.	246-248	
41.	244-246	
42.	179-181	
43.	264-268	
44.	239-241	
45.	198-202	

46. példa

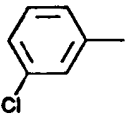
6-Fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-fenil-piperazin-1-il)-1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil]-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etil-észter, a (46) képletű vegyület előállítása

0,5 g (1,2 mmol) 7-klór-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-

-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil]-1,8-naftiridin-3-kinolinkarbonsav-etil-észtert 190 mg (1,2 mmol) N-fenil-piperazinnal és 460 mg (4,1 mmol) diaza-biciklo[2.2.2]oktánnal 12 ml dimetil-szulfoxidban 6 órán át 120 °C hőmérsékleten tartunk. Az illékony komponenseket nagy vákuumban eltávolítjuk. A maradékot vízzel elkeverjük és (szilika-gélen metilén-klorid és metanol 96 : 4 térfogatarányú elegyével lefolytatott) oszlopkromatográfiás eljárással tisztítva 500 mg cím szerinti vegyületet kapunk (kitermelés: 78 %). Olvadáspont: 179-180 °C.

A 46. példában ismertetett módon eljárva kapjuk a 9. táblázatban felsorolt (Ih) általános képletű vegyületeket.

9. táblázat

Példa száma	Olvadáspont (°C)	R ⁸
47.	201-203	
48.	183-185	
49.	170-172	

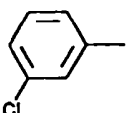
50. példa

6-Fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-fenil-piperazin-1-il)-1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil]-1,8-naftiridin-3-karbonsav, az (50) képletű vegyület előállítása

0,45 g (0,8 mmol) 46. példában kapott észtert 8 ml etanol és 8 ml víz elegyében 1,6 ml 1 mol/l koncentrációjú nátrium-hidroxid-oldattal 1,5 órán át 50 °C hőmérsékleten tartunk. Az elegyet hígított sósavoldattal semlegesítjük, majd az oldószereket vákuumban eltávolítjuk. A maradékot (szilikagélen metilén-klorid és metanol 9 : 1 térfogatarányú elegyével lefolytatott) oszlopkromatográfiás eljárással tisztítva 0,39 g cím szerinti vegyületet kapunk (kitermelés: 90 %). Olvadáspont (bomlás közben): 234-238 °C (bomlás közben).

Az 50. példában ismertetett módon eljárva kapjuk a 10. táblázatban feltüntetett (Ii) általános képletű vegyületeket.

10. táblázat

Példa száma	Olvadáspont (°C)	R ⁸
51.	252-256	
52.	212-214	
53.	217-220	

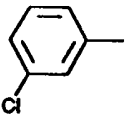
54. példa

6-Fluor-1,4-dihidro-1-[4-(N-imidazolil-metil)-fenil]-4-oxo-
-7-(4-fenil-piperazin-1-il)-3-kinolinkarbonsav-etil-észter,
az (54) képletű vegyület előállítása

0,5 g (1,2 mmol) 6,7-difluor-1,4-dihidro-1-[4-(N-imidazolil-metil)-fenil]-4-oxo-3-kinolinkarbonsav-etil-észtert 190 mg (1,2 mmol) N-fenil-piperazinnal és 460 mg (4,1 mmol) diaza-biciklo[2.2.2]oktánnal 12 ml dimetil-szulfoxidban 5 órán át 120 °C hőmérsékleten tartunk. Az illékony komponenseket nagy vákuumban eltávolítjuk, a maradékot vízzel elkeverve és 100 °C hőmérsékleten szárítva 580 mg cím szerinti terméket kapunk (kitermelés: 86 %). Olvadáspont: 130-133 °C.

Az 54. példában ismertetett módon eljárva kapjuk a 11. táblázatban felsorolt (Ij) általános képletű vegyületeket.

11. táblázat

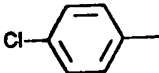
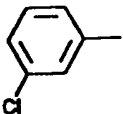
Példa száma	Olvadáspont (°C)	R ⁸
55.	180-184	
56.	187-188	
57.	155-159	

58. példa**6-Fluor-1,4-dihidro-1-[4-(N-imidazolil-metil)-fenil]-4-oxo-
-7-(4-fenil-piperazin-1-il)-3-kinolinkarbonsav, az (58)
képletű vegyület előállítása**

0,5 g (0,9 mmol) 55. példában kapott észtert 9 ml etanol és 9 ml víz elegyében 1,8 ml 1 mol/l koncentrációjú nátrium-hidroxid-oldattal 1,5 órán át 50 °C hőmérsékleten tartunk. Az elegyet hígított sósavoldattal semlegesítjük, majd az oldószereket vákuumban eltávolítjuk. A maradékot (szilikagélen metilén-klorid és metanol 9 : 1 térfogatarányú elegyével lefolytatott) oszlopkromatográfiás eljárással tisztítva 0,42 g cím szerinti vegyületet kapunk (kitermelés: 89 %). Olvadáspont: 248-251 °C.

Az 58. példában ismertetett módon eljárva kapjuk a 12. táblázatban feltüntetett (Ik) általános képletű vegyületeket.

12. táblázat

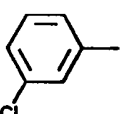
Példa száma	Olvadáspont (°C)	R ⁸
59.	202-205 (bomlik)	
60.	242-246 (bomlik)	
61.	224-227 (bomlik)	

62. példa6-Fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-fenil-piperazin-1-il)-1-[3-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav-etil-észter, a (62) képletű vegyület előállítása

0,5 g (1,2 mmol) 6,7-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[3-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav-etil-észtert 190 mg (1,2 mmol) N-fenil-piperazinnal és 460 mg (4,1 mmol) diaza-biciklo[2.2.2]oktánnal 12 ml dime-til-szulfoxidban 3 órán át 120 °C hőmérsékleten tartunk. Az illékony komponenseket nagy vákuumban eltávolítjuk, a maradékot vízzel elkeverve és 100 °C hőmérsékleten szárítva 650 mg cím szerinti terméket kapunk (kitermelés: 97 %). Olvadáspont: 170-172 °C.

A 62. példában ismertetett módon eljárva kapjuk a 13. táblázatban felsorolt (I1) általános képletű vegyületeket.

13. táblázat

Példa száma	Olvadáspont (°C)	R ⁸
63.	117-119	
64.	128-130	
65.	174-175	

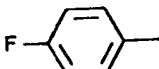
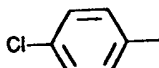
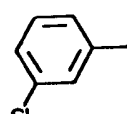
66. példa

6-Fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-fenil-piperazin-1-il)-1-[3-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav,
a (66) képletű vegyület előállítása

0,55 g (0,9 mmol) 62. példában kapott észtert 9 ml etanol és 9 ml víz elegyében 1,8 ml 1 mol/l koncentrációjú nátrium-hidroxid-oldattal 1,5 órán át 50 °C hőmérsékleten tartunk. Az elegyet hígított sósavoldattal semlegesítjük, majd az oldószereket vákuumban eltávolítjuk. A maradékot (szilikagélen metilén-klorid és metanol 9 : 1 térfogatarányú elegyével lefolytatott) oszlopkromatográfiás eljárással tisztítva 0,31 g cím szerinti vegyületet kapunk (kitermelés: 64 %). Olvadáspont: 243-245 °C.

A 66. példában ismertetett módon eljárva kapjuk a 14. táblázatban feltüntetett (Im) általános képletű vegyületeket.

14. táblázat

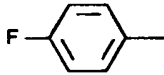
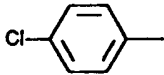
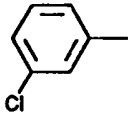
Példa száma	Olvadáspont (°C)	R ⁸
67.	233-234	
68.	250-253	
69.	238-241	

70. példa6-Fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-fenil-piperazin-1-il)-1-[3-(2H-1,2,3-triazol-2-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav-etil-észter, a (70) képletű vegyület előállítása

0,5 g (1,2 mmol) 6,7-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[3-(2H-1,2,3-triazol-2-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav-etil-észtert 190 mg (1,2 mmol) N-fenil-piperazinnal és 460 mg (4,1 mmol) diaza-biciklo[2.2.2]oktánnal 12 ml dimetil-szulfoxidban 3 órán át 120 °C hőmérsékleten tartunk. Az illékony komponenseket nagy vákuumban eltávolítjuk, a maradékot vízzel elkeverve és 100 °C hőmérsékleten szárítva 590 mg cím szerinti terméket kapunk (kitermelés: 89 %). Olvadáspont: 112-115 °C.

A 70. példában ismertetett módon eljárva kapjuk a 15. táblázatban felsorolt (In) általános képletű vegyületeket.

15. táblázat

Példa száma	Olvadáspont (°C)	R ⁸
71.	139-142	
72.	108-110	
73.	110-112	

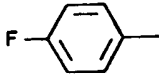
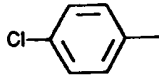
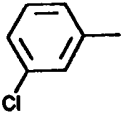
74. példa

6-Fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-fenil-piperazin-1-il)-1-[3-(2H-1,2,3-triazol-2-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav,
a (74) képletű vegyület előállítása

0,5 g (0,9 mmol) 70. példában kapott észtert 9 ml etanol és 9 ml víz elegyében 1,8 ml 1 mol/l koncentrációjú nátrium-hidroxid-oldattal 1,5 órán át 50 °C hőmérsékleten tartunk. Az elegyet hígított sósavoldattal semlegesítjük, majd az oldószereket vákuumban eltávolítjuk. A maradékot (szilikagélen metilén-klorid és metanol 9 : 1 térfogatarányú elegyével lefolytatott) oszlopkromatográfiás eljárással tisztítva 0,2 g cím szerinti vegyületet kapunk (kitermelés: 42 %). Olvadáspont: 233-235 °C.

A 74. példában ismertetett módon eljárva kapjuk a 16. táblázatban feltüntetett (I_o) általános képletű vegyületeket.

16. táblázat

Példa száma	Olvadáspont (°C)	R ⁸
75.	208-210	
76.	259-263	
77.	202-208	

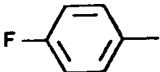
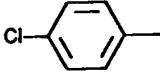
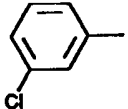
78. példa

6-Fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-fenil-piperazin-1-il)-1-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav-
-etil-észter, a (78) képletű vegyület előállítása

0,5 g (1,2 mmol) 6,7-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[3-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav-etil-észtert 190 mg (1,2 mmol) N-fenil-piperazinnal és 460 mg (4,1 mmol) diaza-biciklo[2.2.2]oktánnal 12 ml dime-til-szulfoxidban 6 órán át 120 °C hőmérsékleten tartunk. Az illékony komponenseket nagy vákuumban eltávolítjuk, a maradékot vízzel elkeverve és 100 °C hőmérsékleten szárítva 600 mg cím szerinti terméket kapunk (kitermelés: 89 %). Olvadáspont: 160-162 °C.

A 78. példában ismertetett módon eljárva kapjuk a 17. táblázatban felsorolt (Ip) általános képletű vegyületeket.

17. táblázat

Példa száma	Olvadáspont (°C)	R ⁸
79.	160-162	
80.	158-160	
81.	134-135	

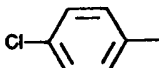
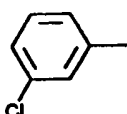
82. példa

6-Fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-fenil-piperazin-1-il)-1-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav,
a (82) képletű vegyület előállítása

0,5 g (0,9 mmol) 78. példában kapott észtert 9 ml etanol és 9 ml víz elegyében 1,8 ml 1 mol/l koncentrációjú nátrium-hidroxid-oldattal 1,5 órán át 50 °C hőmérsékleten tartunk. Az elegyet hígított sósavoldattal semlegesítjük, majd az oldószereket vákuumban eltávolítjuk. A maradékot (szilikagélen metilén-klorid és metanol 9 : 1 térfogatarányú elegyével lefolytatott) oszlopkromatográfiás eljárással tisztítva 0,44 g cím szerinti vegyületet kapunk (kitermelés: 93 %). Olvadáspont: 256-260 °C.

A 82. példában ismertetett módon eljárva kapjuk a 18. táblázatban feltüntetett (Iq) általános képletű vegyületeket.

18. táblázat

Példa száma	Olvadáspont (°C)	R ⁸
83.	202-206	
84.	264-268	
85.	221-225	

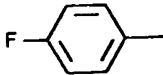
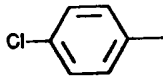
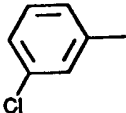
86. példa

6-Fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-fenil-piperazin-1-il)-1-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil]-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etil-észter, a (86) képletű vegyület előállítása

0,5 g (1,2 mmol) 7-klór-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil]-1,8-naftiridin-3-kinolinkarbonsav-etil-észtert 190 mg (1,2 mmol) N-fenil-piperazinnal és 460 mg (4,1 mmol) diaza-biciklo[2.2.2]oktánnal 12 ml dimetil-szulfoxidban 4 órán át 120 °C hőmérsékleten tartunk. Az illékony komponenseket nagy vákuumban eltávolítjuk. A maradékot vízzel elkeverjük és (szilikagélen metilén-klorid és metanol 9 : 1 térfogatarányú elegyével lefolytatott) oszlopkromatográfiás eljárással tisztítva 280 mg cím szerinti vegyületet kapunk (kitermelés: 43 %). Olvadáspont: 109-111 °C.

A 86. példában ismertetett módon eljárva kapjuk a 19. táblázatban felsorolt (Ir) általános képletű vegyületeket.

19. táblázat

Példa száma	Olvadáspont (°C)	R ⁸
87.	205-207	
88.	136-138	
89.	133-135	

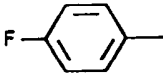
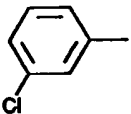
90. példa

6-Fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-fenil-piperazin-1-il)-1-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil]-1,8-naftiridin-3-karbonsav, a (90) képletű vegyület előállítása

0,25 g (0,4 mmol) 46. példában kapott észtert 4 ml etanol és 4 ml víz elegyében 0,8 ml 1 mol/l koncentrációjú nátrium-hidroxid-oldattal 1,5 órán át 50 °C hőmérsékleten tartunk. Az elegyet hígított sósavoldattal semlegesítjük, majd az oldószereket vákuumban eltávolítjuk. A maradékot (szilikagélen metilén-klorid és metanol 9 : 1 térfogatarányú elegyével lefolytatott) oszlopkromatográfiás eljárással tisztítva 0,21 g cím szerinti vegyületet kapunk (kitermelés: 90 %). Olvadáspont (bomlás közben): 264-268 °C.

A 90. példában ismertetett módon eljárva kapjuk a 20. táblázatban feltüntetett (Is) általános képletű vegyületeket.

20. táblázat

Példa száma	Olvadáspont (°C)	R ⁸
91.	213-218	
92.	200-202	
93.	246-250	

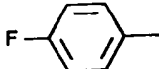
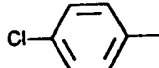
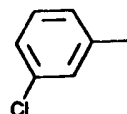
94. példa

6-Fluor-1,4-dihidro-1-[3-(N-imidazolil-metil)-fenil]-4-oxo-7-(4-fenil-piperazin-1-il)-3-kinolinkarbonsav-etil-észter, a (94) képletű vegyület előállítása

0,5 g (1,2 mmol) 6,7-difluor-1,4-dihidro-1-[3-(N-imidazolil-metil)-fenil]-4-oxo-3-kinolinkarbonsav-etil-észtert 190 mg (1,2 mmol) N-fenil-piperazinnal és 460 mg (4,1 mmol) diaza-biciklo[2.2.2]oktánnal 12 ml dimetilszulfoxidban 4 órán át 120 °C hőmérsékleten tartunk. Az illékony komponenseket nagy vákuumban eltávolítjuk, a maradékot vízzel elkeverve és 100 °C hőmérsékleten szárítva 590 mg cím szerinti terméket kapunk (kitermelés: 88 %). Olvadáspont: 187-190 °C.

A 94. példában ismertetett módon eljárva kapjuk a 21. táblázatban felsorolt (It) általános képletű vegyületeket.

21. táblázat

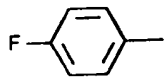
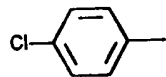
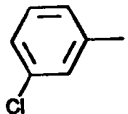
Példa száma	Olvadáspont (°C)	R ⁸
95.	168-170	
96.	226-229	
97.	190-193	

98. példa6-Fluor-1,4-dihidro-1-[3-(N-imidazolil-metil)-fenil]-4-oxo-7-(4-fenil-piperazin-1-il)-3-kinolinkarbonsav, a (98) képletű vegyület előállítása

0,5 g (0,9 mmol) 95. példában kapott észtert 9 ml etanol és 9 ml víz elegyében 1,8 ml 1 mol/l koncentrációjú nátrium-hidroxid-oldattal 1,5 órán át 50 °C hőmérsékleten tartunk. Az elegyet hígított sósavoldattal semlegesítjük, majd az oldószereket vákuumban eltávolítjuk. A maradékot (szilikagélen metilén-klorid és metanol 9 : 1 térfogatarányú elegyével lefolytatott) oszlopkromatográfiás eljárással tisztítva 0,45 g cím szerinti vegyületet kapunk (kitermelés: 95 %). Olvadáspont: 207-210 °C.

A 98. példában ismertetett módon eljárva kapjuk a 22. táblázatban feltüntetett (Iu) általános képletű vegyületeket.

22. táblázat

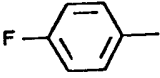
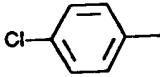
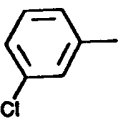
Példa száma	Olvadáspont (°C)	R ⁸
99.	190-192	
100.	>300	
101.	260-263	

102. példa6-Fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-fenil-piperazin-1-il)-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav-etil-észter, a (102) képletű vegyület előállítása

0,5 g (1,2 mmol) 6,7-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav-etil-észtert 190 mg (1,2 mmol) N-fenil-piperazinnal és 460 mg (4,1 mmol) diaza-biciklo[2.2.2]oktánnal 12 ml dime-til-szulfoxidban 3 órán át 120 °C hőmérsékleten tartunk. Az illékony komponenseket nagy vákuumban eltávolítjuk, a mara-dékot vízzel elkeverve és 100 °C hőmérsékleten szárítva 580 mg cím szerinti terméket kapunk (kitermelés: 86 %). Olva-dáspont: 138-141 °C.

A 102. példában ismertetett módon eljárva kapjuk a 23. táblázatban felsorolt (Iv) általános képletű vegyületeket.

23. táblázat

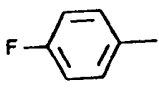
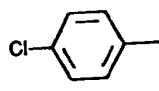
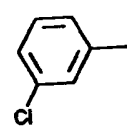
Példa száma	Olvadáspont (°C)	R ⁸
103.	119-121	
104.	128-131	
105.	125-128	

106. példa6-Fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-fenil-piperazin-1-il)-1-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav,
a (106) képletű vegyület előállítása

0,5 g (0,9 mmol) 102. példában kapott észtert 9 ml etanol és 9 ml víz elegyében 1,8 ml 1 mol/l koncentrációjú nátrium-hidroxid-oldattal 1,5 órán át 50 °C hőmérsékleten tartunk. Az elegyet hígított sósavoldattal semlegesítjük, majd az oldószereket vákuumban eltávolítjuk. A maradékot (szilikagélen metilén-klorid és metanol 9 : 1 térfogatarányú elegyével lefolytatott) oszlopkromatográfiás eljárással tisztítva 83 mg cím szerinti vegyületet kapunk (kitermelés: 18 %). Olvadáspont: 235-238 °C.

A 106. példában ismertetett módon eljárva kapjuk a 24. táblázatban feltüntetett (Iw) általános képletű vegyületeket.

24. táblázat

Példa száma	Olvadáspont (°C)	R ⁸
107.	209-211	
108.	208-211	
109.	228-231	

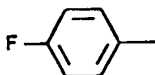
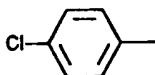
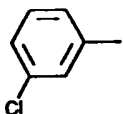
110. példa

6-Fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-fenil-piperazin-1-il)-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav-etil-észter, a (110) képletű vegyület előállítása

0,5 g (1,2 mmol) 6,7-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav-etil-észtert 190 mg (1,2 mmol) N-fenil-piperazinnal és 460 mg (4,1 mmol) diaza-biciklo[2.2.2]oktánnal 12 ml dime-til-szulfoxidban 3 órán át 120 °C hőmérsékleten tartunk. Az illékony komponenseket nagy vákuumban eltávolítjuk, a maradékot vízzel elkeverve és 100 °C hőmérsékleten szárítva 590 mg cím szerinti terméket kapunk (kitermelés: 80 %). Olvadáspont: 198-200 °C.

A 110. példában ismertetett módon eljárva kapjuk a 25. táblázatban felsorolt (Ix) általános képletű vegyületeket.

25. táblázat

Példa száma	Olvadáspont (°C)	R ⁸
111.	217-219	
112.	208-210	
113.	167-168	

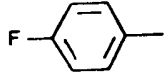
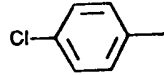
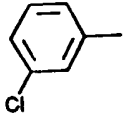
114. példa

6-Fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-fenil-piperazin-1-il)-1-[3-(2H-1,2,3-triazol-2-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav,
a (114) képletű vegyület előállítása

0,5 g (0,9 mmol) 110. példában kapott észtert 9 ml etanol és 9 ml víz elegyében 1,8 ml 1 mol/l koncentrációjú nátrium-hidroxid-oldattal 1,5 órán át 50 °C hőmérsékleten tartunk. Az elegyet hígított sósavoldattal semlegesítjük, majd az oldószereket vákuumban eltávolítjuk. A maradékot (szilikagélen metilén-klorid és metanol 9 : 1 térfogatarányú elegyével lefolytatott) oszlopkromatográfiás eljárással tisztítva 280 mg cím szerinti vegyületet kapunk (kitermelés: 60 %). Olvadáspont: 270-273 °C.

A 114. példában ismertetett módon eljárva kapjuk a 26. táblázatban feltüntetett (Iy) általános képletű vegyületeket.

26. táblázat

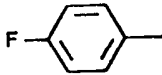
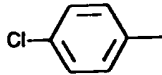
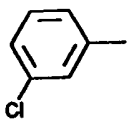
Példa száma	Olvadáspont (°C)	R ⁸
115.	271-272	
116.	291-295	
117.	273-276	

118. példa6-Fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-fenil-piperazin-1-il)-1-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav-etil-észter, a (118) képletű vegyület előállítása

0,5 g (1,2 mmol) 6,7-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav-etil-észtert 190 mg (1,2 mmol) N-fenil-piperazinnal és 460 mg (4,1 mmol) diaza-biciklo[2.2.2]oktánnal 12 ml dime-til-szulfoxidban 4 órán át 120 °C hőmérsékleten tartunk. Az illékony komponenseket nagy vákuumban eltávolítjuk, a maradékot vízzel elkeverve és 100 °C hőmérsékleten szárítva 420 mg cím szerinti terméket kapunk (kitermelés: 62 %). Olvadás-
pont: 214-217 °C.

A 118. példában ismertetett módon eljárva kapjuk a 27. táblázatban felsorolt (Iz) általános képletű vegyületeket.

27. táblázat

Példa száma	Olvadáspont (°C)	R ⁸
119.	229-232	
120.	222-225	
121.	213-216	

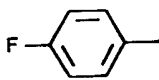
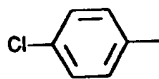
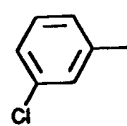
122. példa

6-Fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-fenil-piperazin-1-il)-1-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav,
a (122) képletű vegyület előállítása

0,35 g (0,6 mmol) 118. példában kapott észtert 6 ml etanol és 6 ml víz elegyében 1,2 ml 1 mol/l koncentrációjú nátrium-hidroxid-oldattal 2 órán át 50 °C hőmérsékleten tartunk. Az elegyet hígított sósavoldattal semlegesítjük, majd az oldószereket vákuumban eltávolítjuk. A maradékot (szilikagélen metilén-klorid és metanol 9 : 1 térfogatarányú elegyével lefolytatott) oszlopkromatográfiás eljárással tisztítva 280 mg cím szerinti vegyületet kapunk (kitermelés: 89 %). Olvadáspont: 270-274 °C.

A 122. példában ismertetett módon eljárva kapjuk a 28. táblázatban feltüntetett (Iaa) általános képletű vegyületeket.

28. táblázat

Példa száma	Olvadáspont (°C)	R ⁸
123.	227-229	
124.	257-258	
125.	258-261	

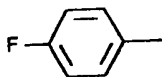
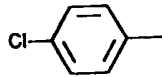
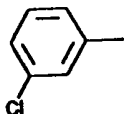
126. példa

6-Fluor-1,4-dihidro-1-[2-(N-imidazolil-metil)-fenil]-4-oxo-
-7-(4-fenil-piperazin-1-il)-3-kinolinkarbonsav-etil-észter,
a (126) képletű vegyület előállítása

0,5 g (1,2 mmol) 6,7-difluor-1,4-dihidro-1-[2-(N-imidazolil-metil)-fenil]-4-oxo-3-kinolinkarbonsav-etil-észtert 190 mg (1,2 mmol) N-fenil-piperazinnal és 460 mg (4,1 mmol) diaza-biciklo[2.2.2]oktánnal 12 ml dimetil-szulfoxidban 2 órán át 120 °C hőmérsékleten tartunk. Az illékony komponenseket nagy vákuumban eltávolítjuk, a maradékot vízzel elkeverve és 100 °C hőmérsékleten szárítva 470 mg cím szerinti terméket kapunk (kitermelés: 71 %). Olvadáspont: 117-119 °C.

A 126. példában ismertetett módon eljárva kapjuk a 29. táblázatban felsorolt (Ibb) általános képletű vegyületeket.

29. táblázat

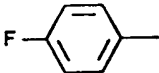
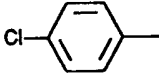
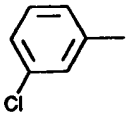
Példa száma	Olvadáspont (°C)	R ⁸
127.	122-124	
128.	123-125	
129.	107-109	

130. példa6-Fluor-1,4-dihidro-1-[2-(N-imidazolil-metil)-fenil]-4-oxo-
-7-(4-fenil-piperazin-1-il)-3-kinolinkarbonsav, a (130) kép-
letű vegyület előállítása

0,4 g (0,7 mmol) 126. példában kapott észtert 7 ml etanol és 7 ml víz elegyében 1,4 ml 1 mol/l koncentrációjú nátrium-hidroxid-oldattal 1,5 órán át 50 °C hőmérsékleten tartunk. Az elegyet hígított sósavoldattal semlegesítjük, majd az oldószereket vákuumban eltávolítjuk. A maradékot (szilikagélen metilén-klorid és metanol 9 : 1 térfogatarányú elegyével lefolytatott) oszlopkromatográfiás eljárással tisztítva 0,29 g cím szerinti vegyületet kapunk (kitermelés: 79 %). Olvadáspont: 260-263 °C.

A 130. példában ismertetett módon eljárva kapjuk a 30. táblázatban feltüntetett (Icc) általános képletű vegyületeket.

30. táblázat

Példa száma	Olvadáspont (°C)	R ⁸
131.	258-262	
132.	250-254	
133.	275-278	

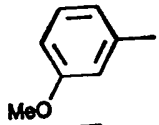
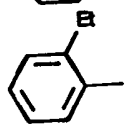
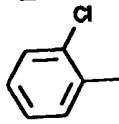
134. példa

**6,8-Difluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(4-fenil-piperazin-1-il)-
-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbon-
sav, a (134) képletű vegyület előállítása**

300 mg (0,75 mmol) 6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-
-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbon-
savat 410 mg (2,25 mmol) N-(4-fluor-fenil)-piperazinnal 8
ml DMSO-ban 100 °C hőmérsékletre hevítünk. Az illékony kom-
ponenseket nagy vákuumban eltávolítjuk, a maradékot izopro-
panollal elkeverjük, és a kapott szilárd anyagot izoláljuk.
A kapott terméket ismételten izopropanollal, majd dietil-
-éterrel mosva és 100 °C hőmérsékleten szárítva 387 mg cím-
szerinti terméket kapunk (kitermelés: 92 %). Olvadáspont:
222-224 °C.

A 134. példában ismertetett módon eljárva kapjuk a
31. táblázatban feltüntetett (Idd) általános képletű vegyü-
leteket.

31. táblázat

Példa száma	Olvadáspont (°C)	R ⁸
135.	200-202	
136.	194-196	
137.	220-222	
138.	225-227	
139.	226-228	H
140.	248-250	Me

141. példa

8-Klór-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-[4-(4-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav, a (141) képletű vegyület előállítása

A 134. példában ismertetett módon járunk el, ennek során 8-klór-6,7-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsavat N-(4-fluor-fenil)-piperazinnal reagáltatva a cím szerinti vegyületet kapjuk. Olvadáspont: 128-130 °C.

142. példa

8-Klór-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-[4-(2-klór-fenil)-piperazin-1-il]-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav, a (142) képletű vegyület előállítása

razin-1-il]-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav, a (142) képletű vegyület előállítása

A 134. példában ismertetett módon járunk el, ennek során 8-klór-6,7-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsavat N-(2-klór-fenil)-piperazinnal reagáltatva a cím szerinti vegyületet kapjuk. Olvadáspont: 158-160 °C.

143. példa

8-Klór-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-[4-(4-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-1-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav, a (143) képletű vegyület előállítása

A 134. példában ismertetett módon járunk el, ennek során 8-klór-6,7-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsavat N-(4-fluor-fenil)-piperazinnal reagáltatva a cím szerinti vegyületet kapjuk. Olvadáspont: 213-215 °C.

144. példa

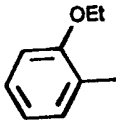
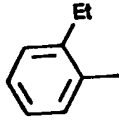
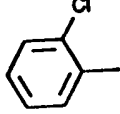
8-Klór-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-[4-(2-klór-fenil)-piperazin-1-il]-1-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav, a (144) képletű vegyület előállítása

A 134. példában ismertetett módon járunk el, ennek során 8-klór-6,7-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsavat N-(2-klór-fenil)-piperazinnal reagáltatva a cím szerinti vegyületet kapjuk. Olvadáspont: 228-230 °C (bomlás közben).

A 144. példában ismertetett módon 6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav kiindulási anyagból kapjuk az (Iee)

általános képletű vegyületeket.

32. táblázat

Példa száma	Olvadáspont (°C)	R ⁸
145.	olaj	H
146.	297 (bomlik)	
147.	278-280	
148.	217-219	
149.	222-224	-C ₆ H ₅

150. példa

8-Klór-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-[4-(4-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav, a (150) képletű vegyület előállítása

A 134. példában ismertetett módon járunk el, ennek során 8-klór-6,7-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsavat N-(4-fluor-fenil)-piperazinnal reagáltatva a cím szerinti vegyületet kapjuk. Olvadáspont: 248-260 °C.

151. példa

8-Klór-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-[4-(2-klór-fenil)-piperazin-1-il]-1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav, a (151) képletű vegyület előállítása

A 134. példában ismertetett módon járunk el, ennek során 8-klór-6,7-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsavat N-(2-klór-fenil)-piperazinnal reagáltatva a cím szerinti vegyületet kapjuk. Olvadáspont: 248-250 °C.

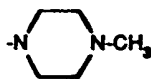
152. példa

6-Fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-[4-(4-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav-propil-amid, a (152) képletű vegyület előállítása

10 ml acetonban lévő 1,32 g (3 mmol) 6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-[4-(4-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsavhoz 0 °C hőmérsékleten 0,46 ml (3,3 mmol) trietil-amint adunk. Ezután ugyanezen a hőmérsékleten 30 perc alatt 0,34 ml klór-hangyasav-etil-észtert csepegtetünk az elegyhez. 0,30 ml (3,6 mmol) propil-amin hozzáadása után a reakcióelegyet 1,5 órán át visszacsepegtető hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet feldolgozása céljából telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldathoz adjuk, metilén-kloriddal extraháljuk, majd vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk. A betöményített nyers terméket szilikagélen (metilén-klorid és metanol 96 : 4 térfogatarányú elegyével) kromatografálva 0,8 g cím szerinti terméket kapunk (kitermelés: 57 %). Olvadáspont: 202-204 °C.

A 152. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a 33. táblázatban feltüntetett (Iff) általános képletű vegyületeket.

33. táblázat

Példa száma	Olvadáspont (°C)	R ⁸
153.	194-196	
154.	152-154	-NHCH ₂ CH ₂ OCH ₃
155.	110-112	
156.	223-225	-NHCH ₂ CH ₂ OH

157. példa

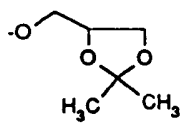
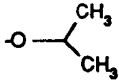
6-Fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-[4-(4-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsav-benzil-észter, a (157) képletű vegyület előállítása

10 ml acetonban lévő 0,44 g (1,0 mmol) 6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-[4-(4-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il-metil)-fenil]-3-kinolinkarbonsavhoz 0 °C hőmérsékleten 0,14 ml (1,2 mmol) trietil-amint adunk. Ezután ugyanezen a hőmérsékleten 30 perc alatt 0,14 ml (1,2 mmol) klór-hangyasav-etil-észtert csepegtetünk az elegyhez. 0,30 ml (3,6 mmol) benzil-alkohol hozzáadása után a reak-

cióelegyet 2 órán át visszacsepegő hűtő alatt forraljuk. A termék feldolgozásához az elegyet telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldathoz adjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk. A betöményített nyers terméket 60 típusú szilikagélen (metilén-klorid és etanol 9 : 1 térfogatarányú eleggyel eluálva) kromatográfiás eljárással kezeljük, ennek során 0,35 g terméket kapunk (kitermelés: 55 %). Olvadáspont: 226-228 °C.

A 157. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő a 34. táblázatban feltüntetett (Igg) általános képletű vegyületeket.

34. táblázat

Példa száma	Olvadáspont (°C)	R ⁸
158.	>235	-OCH ₃
159.	198-200	-OCH ₂ CH ₂ Cl
160.	>235	
161.	163-165	

162. példa

1,4-Dihidro-4-oxo-7-(4-fenil-piperazin-1-il)-1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil]-1,8-naftiridin-kabonsav-etil-észter, a (162) képletű vegyület előállítása

0,5 g (1,2 mmol) 7-klór-1,4-dihidro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil]-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etil-észtert 0,58 g (3,6 mmol) N-metil-piperazinnal 12 ml dimetil-szulfoxidban éjszakán át szobahőmérsékleten keverünk. Az illékony komponenseket nagy vákuumban eltávolítjuk. A maradékot vízhez adjuk és diklór-metánnal extraháljuk. A rotációs szárítás után kapott nyers terméket szilikagélen (diklór-metán és metanol 96 : 4 térfogatarányú elegyével) tisztítva 475 mg cím szerinti terméket kapunk (ki-termelés: 73 %). Olvadáspont: 170-171 °C.

163. példa

7-[4-(4-Fluor-fenil)-piperazin-1-il]-1,4-dihidro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil]-1,8-naftiridin-3-karbonsav-etil-észter, a (163) képletű vegyület előállítása

A 162. példában leírtak szerint járunk el, ennek során reagensként 1-(4-fluor-fenil)-piperazint használva a cím szerinti vegyületet kapjuk. Olvadáspont: 176-178 °C.

164. példa

1,4-Dihidro-4-oxo-7-(4-fenil-piperazin-1-il)-1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil]-1,8-naftiridin-kabonsav, a (164) képletű vegyület előállítása

0,45 g (0,84 mmol) 162. példában kapott észtert 8 ml etanol és 8 ml víz elegyében 1,68 ml 1 mol/l koncentrációjú nátrium-hidroxid-oldattal 1 órán át 50 °C hőmérsékleten ke-

verünk. Az elegyet hígított sósavval semlegesítjük, majd az oldószereket vákuumban eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen (diklór-metán és metanol 96 : 4 térfogatarányú eleggyel) tisztítva 158 mg cím szerinti vegyületet kapunk (ki-termelés: 37 %). Olvadáspont: 286-287 °C.

165. példa

7-[4-(4-Fluor-fenil)-piperazin-1-il]-1,4-dihidro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-fenil]-1,8-naftiridin-3-karbonsav, a (165) képletű vegyület előállítása

A 163. példában kapott észtert a 164. példában leírt módon reagáltatva kapjuk a cím szerinti vegyületet. Olvadáspont: 284-285 °C.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű kinolon- és naftiridonkarbonsav-származékok - adott esetben izomer alakban - és azok hidrátjai, valamint sói, amely képletben

R¹ jelentése hidrogénatom, hidroxicsoport, merkaptocsoport, halogénatom, 1-3 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, 1-3 szénatomos perfluor-alkil-csoport, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxi- vagy alkil-tio-csoport, 6-10 szénatomos aril-tio-csoport vagy -NR⁷R⁸ általános képletű csoport, ahol

R⁷ és R⁸ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport,

R² jelentése hidrogénatom, nitrocsoport vagy halogénatom,

R³ jelentése (a) általános képletű csoport, ahol

R⁹ és R¹⁰ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport vagy (c), (d), (e) vagy (f) képletű csoport vagy (b) általános képletű csoport, amely képletben

R¹¹, R¹² és R¹³ jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, nitro-, hidrox-, ciano- vagy merkaptocsoport, 6-10 szénatomos aril-tio-csoport, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil-, alkoxi-, acil- vagy alkil-tio-csoport vagy 1-4 szénatomos perfluor-

-alkil-csoport,

A jelentése nitrogénatom vagy $-CR^{14}$ általános képletű csoport, ahol

R^{14} jelentése hidrogén- vagy halogénatom, metil-, hidroxil-, metoxi-, vinil- vagy alkinilcsoport,

R⁴ jelentése (g) általános képletű csoport, ahol

a értéke 1, 2, 3 vagy 4,

R^{15} és R^{16} a nitrogénatommal együtt imidazolil-, pirrolil-, 1,2,3-triazol-1-il-, 1,2,3-triazol-2-il-, 1,2,4-triazol-1-il-, 1,2,4-triazol-4-il- vagy tetrazolilgyűrűt alkotnak,

R⁵ jelentése hidrogénatom, hidroxicssoport, halogénatom vagy 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil- vagy alkoxicssoport,

R⁶ jelentése hidroxil-, benzil-oxi- vagy morfolinocsoport vagy 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxicssoport, amely legfeljebb háromszorosan helyettesített lehet, ahol a helyettesítő(k egymástól függetlenül) halogénatom, hidroxicssoport vagy (h) képletű heterociklusos csoport lehet(nek), vagy $-NR^{17}R^{18}$ általános képletű csoport, ahol

R^{17} és R^{18} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-8 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, amely adott esetben legfeljebb 3-szorosan helyettesített lehet, ahol a helyettesítő(k egymástól függetlenül) hidroxicssoport vagy 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxicssoport lehet(nek), vagy

R⁶ jelentése (i) általános képletű csoport, ahol

R¹⁹ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, és

D jelentése hidrogénatom, amino-, fenil-, ciano- vagy hidroxicssoport vagy 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkenil-, alkil-tio- vagy alkoxi-karbonil-csoport vagy 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, amely adott esetben 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxi-karbonil-csoporttal helyettesített.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek - adott esetben izomer alakban - és azok hidrátjai, valamint sói, amely képletben

R¹ jelentése hidrogénatom, hidroxicssoport, merkaptocsoport, fluor-, klór- vagy brómatom, 1-3 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, trifluor-metil-csoport, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxi- vagy alkil-tio-csoport, fenil-tio-csoport vagy -**NR⁷R⁸** általános képletű csoport, ahol

R⁷ és **R⁸** jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport,

R² jelentése hidrogénatom, nitrocsoport, klór- vagy brómatom,

R³ jelentése (a) általános képletű csoport, ahol

R⁹ és **R¹⁰** jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport vagy (c), (d), (e) vagy (f) képletű cso-

port vagy (b) általános képletű csoport, amely képletben

R^{11} , R^{12} és R^{13} jelentése egymástól függetlenül

hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatom, nitro-, hidroxil-, ciano- vagy fenil-tio-csoport, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil-, alkoxi-, acil- vagy alkil-tio-csoport vagy trifluor-metil-csoport,

A jelentése nitrogénatom vagy $-CR^{14}$ általános képletű csoport, ahol

R^{14} jelentése hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatom, metil-, hidroxil-, metoxi-, vinil- vagy alkinilcsoport,

R⁴ jelentése (g) általános képletű csoport, ahol

a értéke 1, 2 vagy 3,

R^{15} és R^{16} a nitrogénatommal együtt imidazolil-, pirrolil-, 1,2,3-triazol-1-il-, 1,2,3-triazol-2-il-, 1,2,4-triazol-1-il-, 1,2,4-triazol-4-il- vagy tetrazolilgyűrűt alkotnak,

R⁵ jelentése hidrogénatom, hidroxicssoport, fluor-, klór- vagy brómatom vagy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil- vagy alkoxicssoport,

R⁶ jelentése hidroxil-, benzil-oxi- vagy morfolinocsoport vagy 1-5 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxicssoport, amely legfeljebb kétszeresen helyettesített lehet, ahol a helyettesítők egymástól függetlenül halogénatom, hidroxicssoport vagy (h) képletű heterociklusos csoport lehetnek, vagy $-NR^{17}R^{18}$ általános

képletű csoport, ahol

R¹⁷ és R¹⁸ jelentése egymástól függetlenül hidrogén-atom vagy 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, amely adott esetben legfeljebb 2-szeresen helyettesített lehet, ahol a helyettesítő(k) egymástól függetlenül hidroxics csoport vagy 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxics csoport lehet(nek), vagy

R⁶ jelentése (i) általános képletű csoport, ahol

R¹⁹ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, és

D jelentése hidrogénatom, metil-, vinil- vagy fenilcsoport.

3. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek - adott esetben izomer alakban - és azok hidrátjai, valamint sói, amely képletben

R¹ jelentése hidrogénatom, fluor-, klór- vagy brómatom vagy metilcsoport,

R² jelentése hidrogénatom, fluor- vagy klóratom,

R³ jelentése (a) általános képletű csoport, ahol

R⁹ és R¹⁰ jelentése egymástól függetlenül hidrogén-atom, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport vagy (c), (d), (e) vagy (f) képletű csoport vagy (b) általános képletű csoport, amely képletben

R¹¹, R¹² és R¹³ jelentése egymástól függetlenül

hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatom, nitro-, hidrox-, ciano- vagy fenil-tio-csoport, 1-3

szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil-,
alkoxi-, acil- vagy alkil-tio-csoport vagy tri-
fluor-metil-csoport,

A jelentése nitrogénatom vagy $-CR^{14}$ általános képletű
csoport, ahol

R^{14} jelentése hidrogén-, fluor- vagy klóratom,

R⁴ jelentése (j) általános képletű csoport, ahol

R^{15} és R^{16} a nitrogénatommal együtt imidazolil-, pir-
rolil-, 1,2,3-triazol-1-il-, 1,2,3-triazol-2-il-,
1,2,4-triazol-1-il- vagy 1,2,4-triazol-4-il-gyűrűt
alkotnak,

R⁵ jelentése hidrogénatom,

R⁶ jelentése hidroxil-, benzil-oxi- vagy morfolinocsoport
vagy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú al-
koxics csoport, amely adott esetben helyettesített lehet,
ahol a helyettesítő fluor-, klór- vagy brómatom, hid-
roxics csoport vagy (h) képletű heterociklusos csoport
lehet, vagy $-NR^{17}R^{18}$ általános képletű csoport, ahol
 R^{17} és R^{18} jelentése egymástól függetlenül hidrogén-
atom vagy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó lán-
cú alkilcsoport, amely adott esetben legfeljebb 2-
-szeresen helyettesített lehet, ahol a helyettesí-
tő(k) egymástól függetlenül hidroxics csoport vagy
1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxi-
csoport lehet(nek), vagy

R⁶ jelentése (i) általános képletű csoport, ahol

R^{19} jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos egyenes
vagy elágazó láncú alkilcsoport, és

D jelentése hidrogénatom,

4. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására, a z z a l j e l l e - m e z v e, hogy egy (II) általános képletű vegyületet - amely képletben

R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , A és D jelentése az 1. igénypontban megadott, és

E jelentése halogénatom, előnyösen klór- vagy fluoratom - egy (III) általános képletű vegyülettel - amely képletben

R^3 jelentése az 1. igénypontban megadott - inert oldószerben, adott esetben savelfogók jelenlétében reagáltatunk,

és sav előállítására a kapott észtert elszappanosítjuk,

és észter előállítására a kapott savat szokásos eljárásokkal a megfelelő alkoholokkal reagáltatjuk,

és amid előállítására a kapott savat - adott esetben aktiválást követően és bázis és/vagy segédanyag jelenlétében - amidáljuk.

5. Gyógyászati készítmény, amely egy vagy több, az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaz.

6. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek alkalmazása gyógyászati készítmények előállítására.

7. (II) általános képletű vegyületek, amely képletben

R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , A és D jelentése az 1-3. igénypontokban megadott, és

E jelentése halogénatom, előnyösen klór- vagy fluoratom.

8. Eljárás a (II) általános képletű vegyületek - amely képletben

R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , A és D jelentése az 1-3. igénypontokban megadott, és

E jelentése halogénatom, előnyösen klór- vagy fluoratom - előállítására, **a z z a l j e l l e m e z v e**, hogy egy (IV) általános képletű vegyület - amely képletben

R^1 , R^2 és A jelentése a fenti,

E jelentése a 7. igénypontban megadott,

L jelentése halogénatom, előnyösen klór- vagy fluoratom,

$R^{6'}$ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, és

R^{16} jelentése 1-4 szénatomos alkoxicsoport vagy 1-4 szénatomos dialkil-amino-csoport -

egy (V) általános képletű aminnal - amely képletben

R^4 és R^5 jelentése a fenti -

inert oldószerben, előnyösen etanolban reagáltatva (VI) általános képletű vegyületté - amely képletben

R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , A, E, L és $R^{6'}$ jelentése a fenti - alakítunk, majd a kapott vegyületet inert oldószerben és bázisban, előnyösen DMF és K_2CO_3/KF közegben ciklizáljuk, és ha D jelentése hidrogénatomtól eltérő, ezeket a szubsztituenseket szokásos eljárásokkal variáljuk.

9. (VI) általános képletű vegyületek, amely képletben

R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , A, E, L és $R^{6'}$ jelentése a 8. igénypontban megadott.

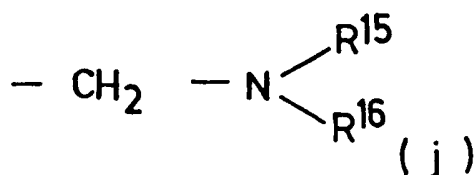
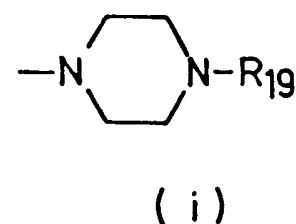
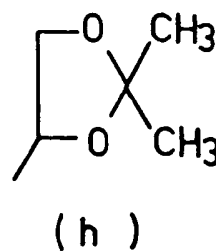
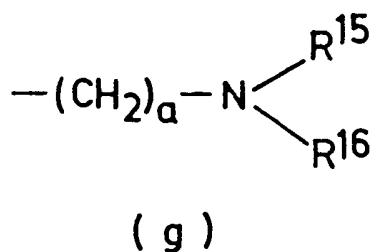
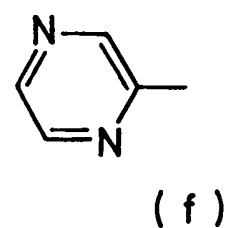
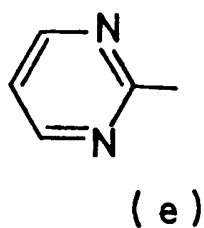
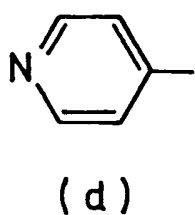
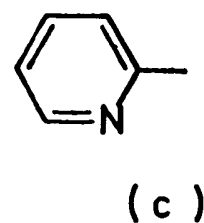
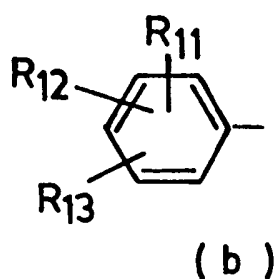
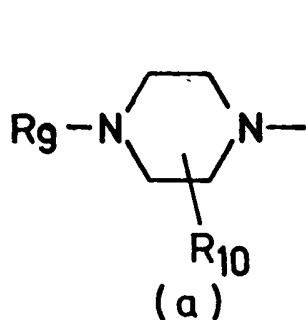
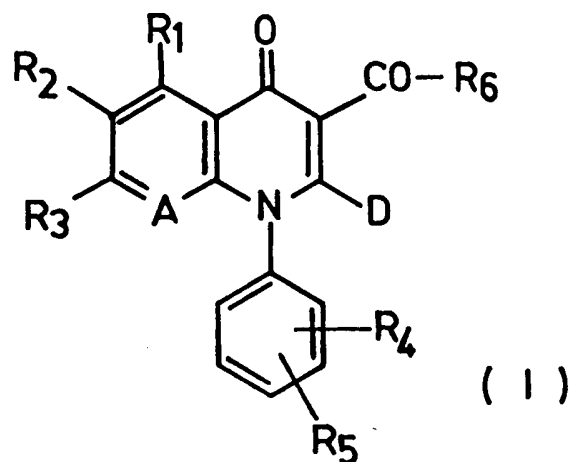
BAYER AG
helyett a meghatalmazott:

Topor Gáborné
szab. ügyvivő

34 myz

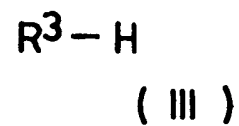
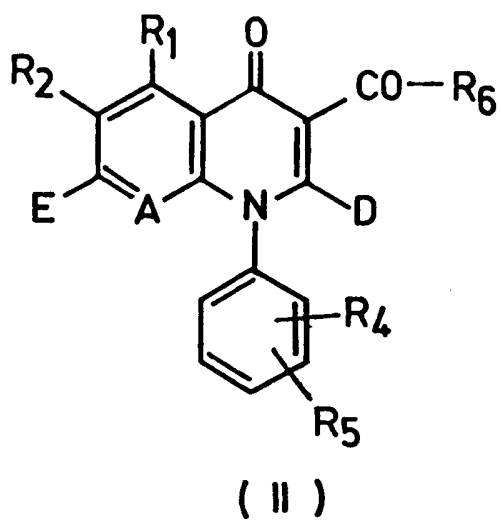
for 84

Topor

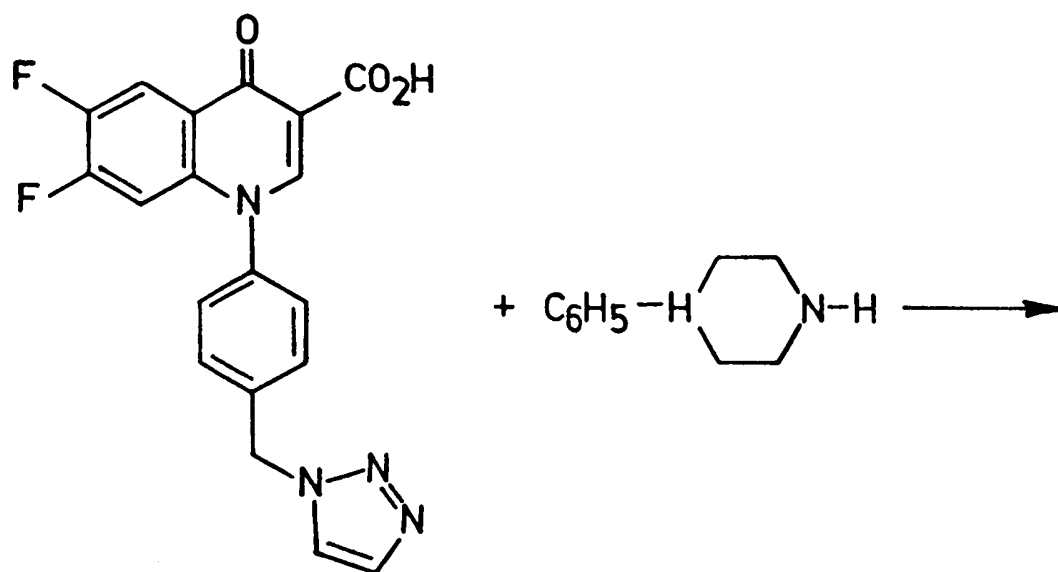


KÖZZÉTÉTEL
PÉLDÁNY

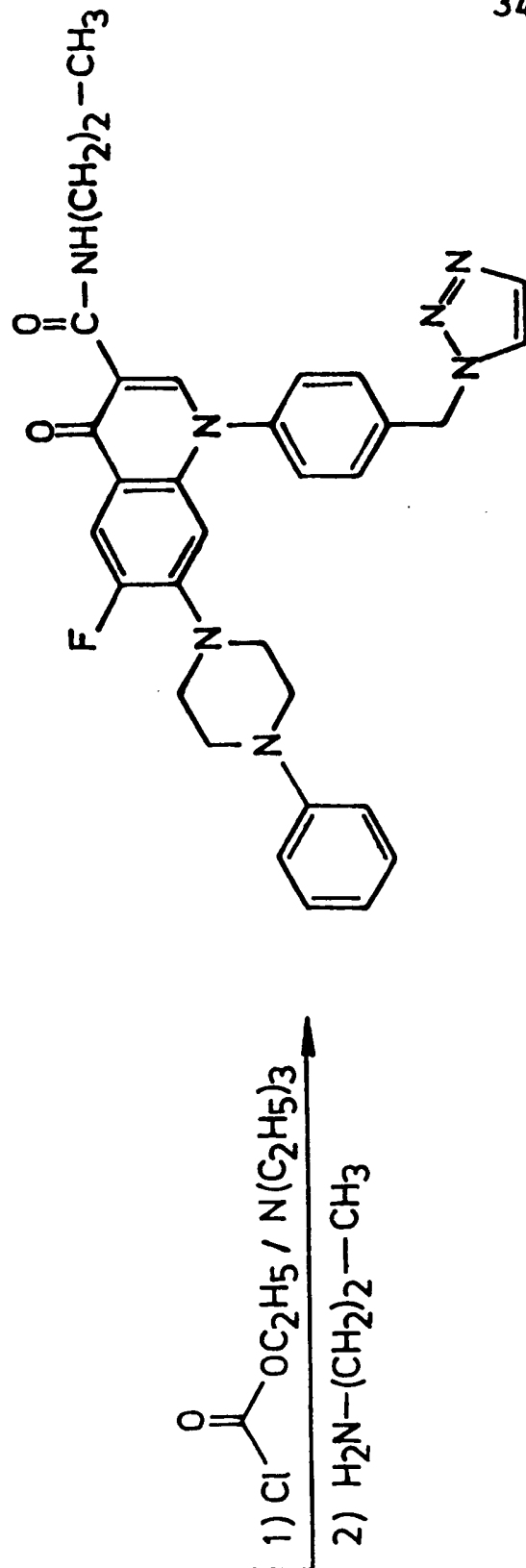
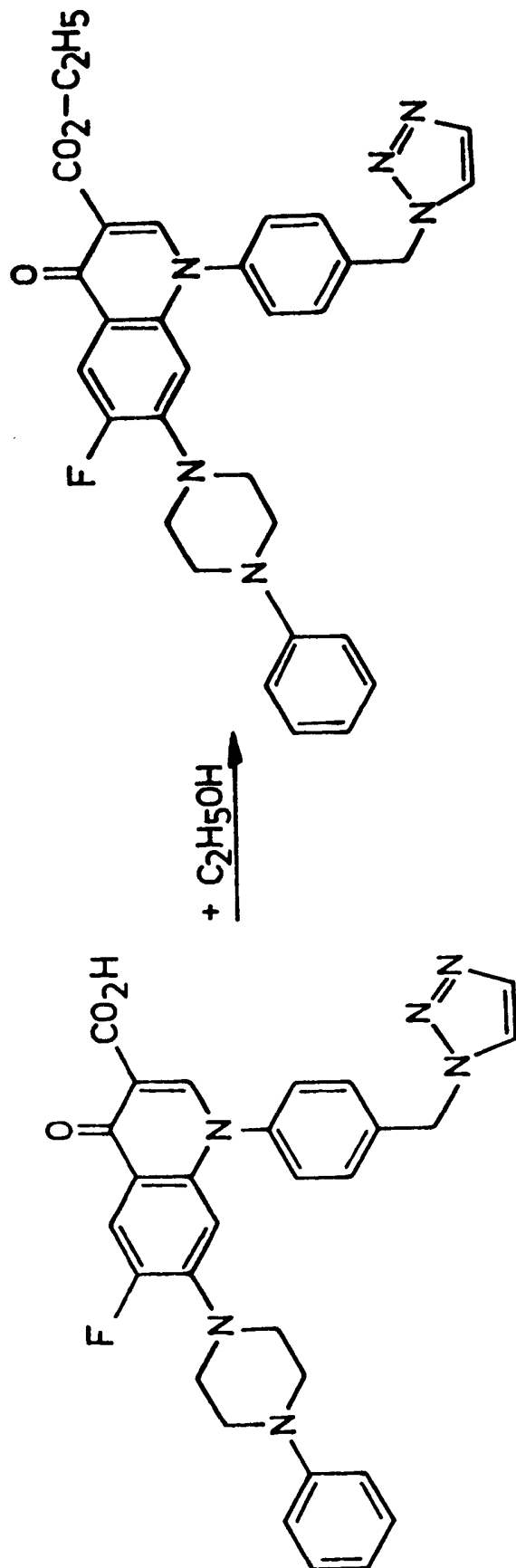
34/2



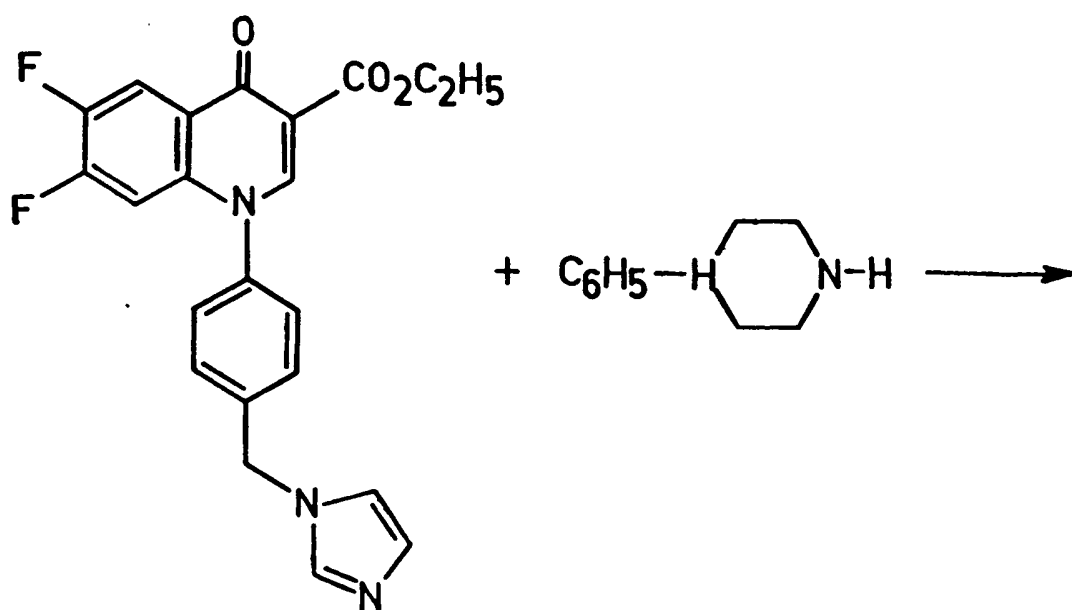
A) reakcióvázlat



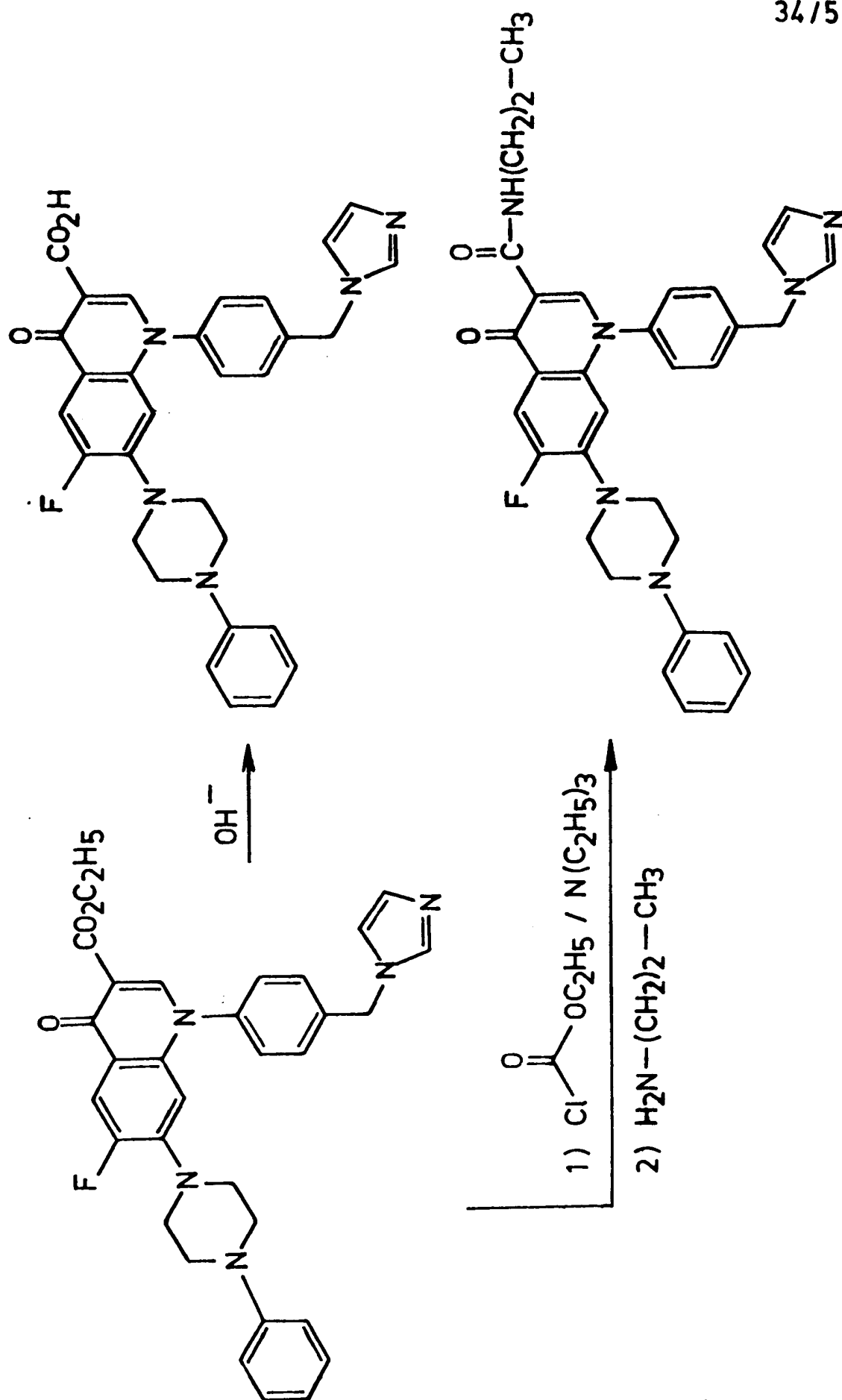
A) reakcióvázlat folytatása

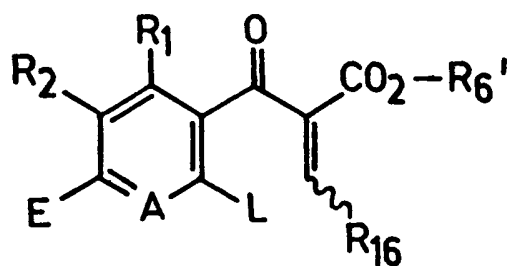


A) reakcióvázlat folytatása

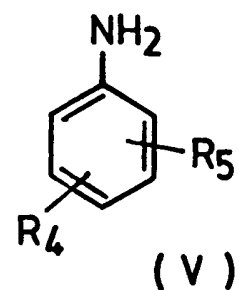


A) reakcióvázlat folytatása

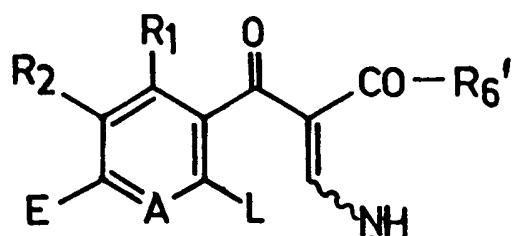




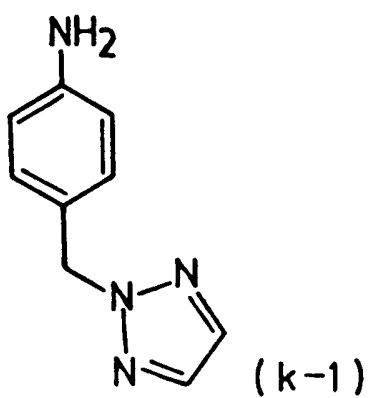
(IV)



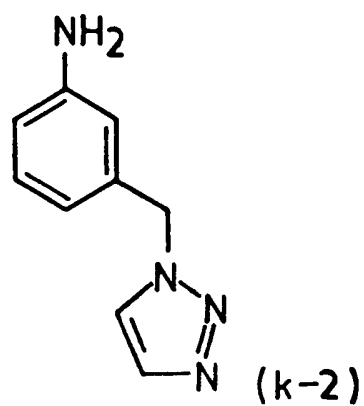
(V)



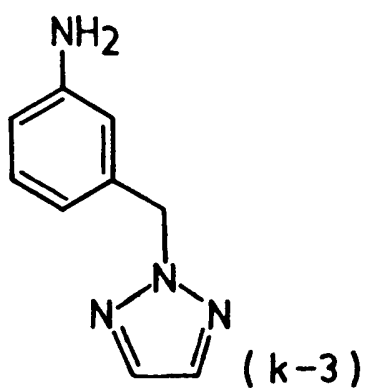
(VI)



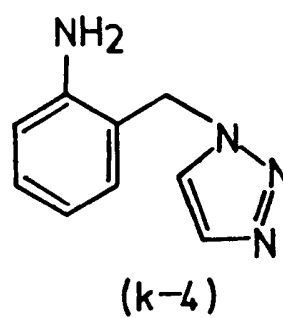
(k-1)



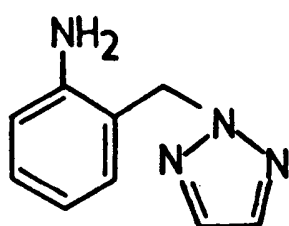
(k-2)



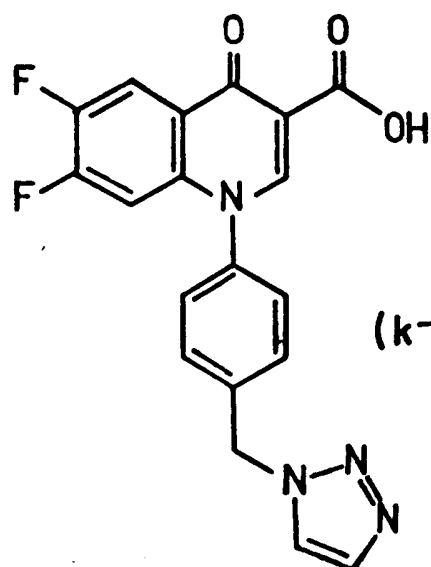
(k-3)



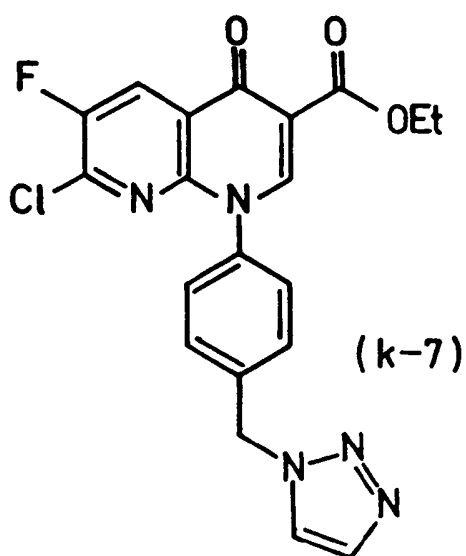
(k-4)



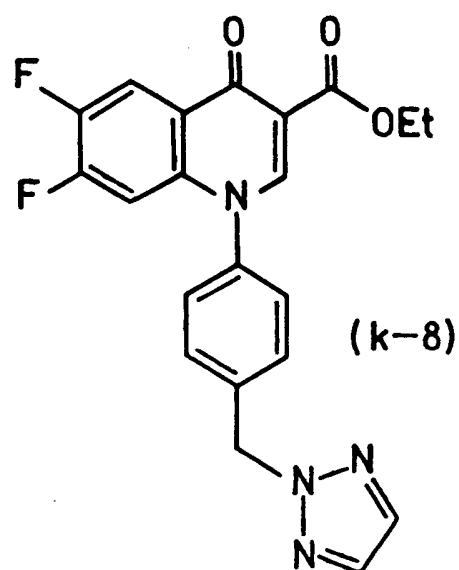
(k-5)



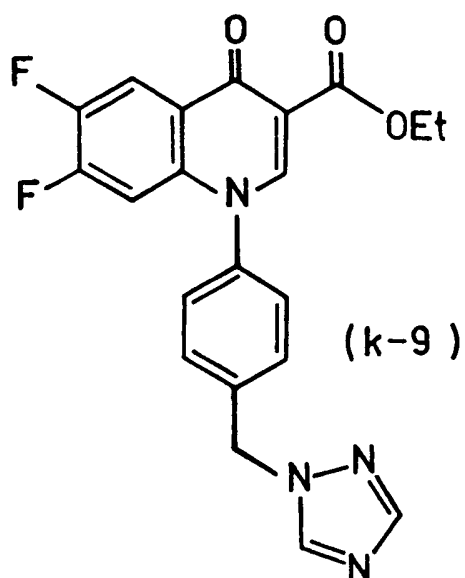
(k-6)



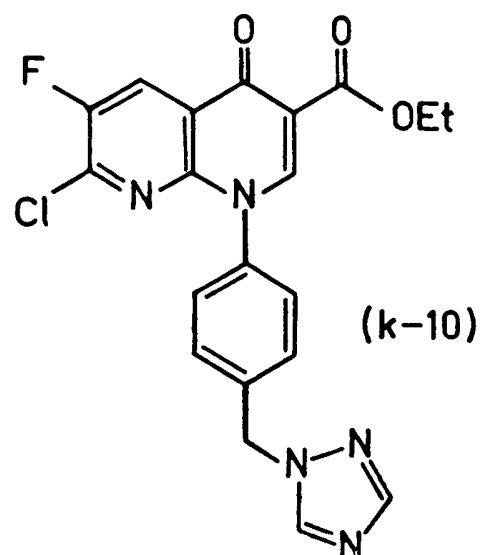
(k-7)



(k-8)

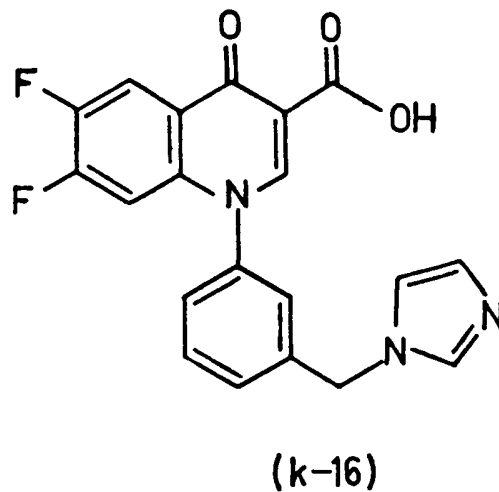
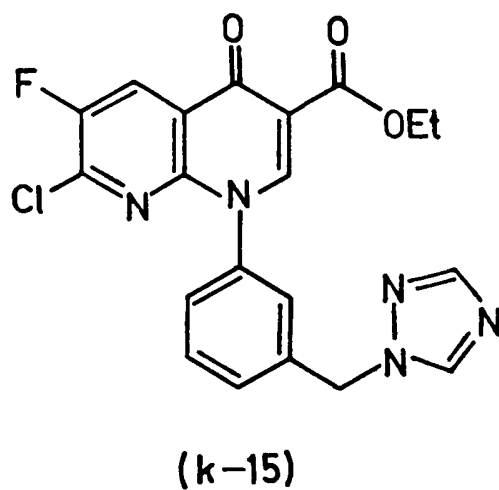
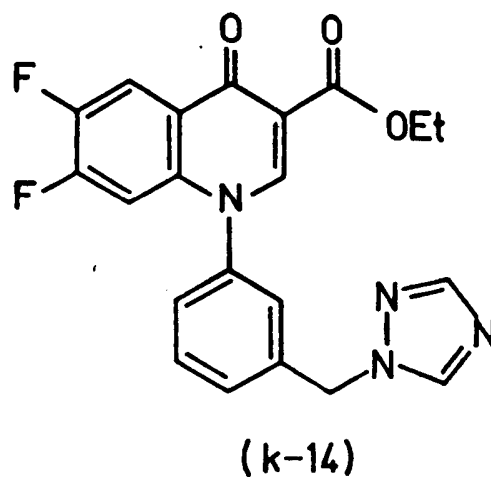
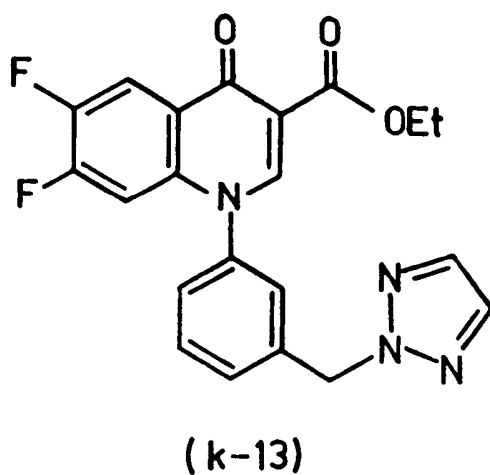
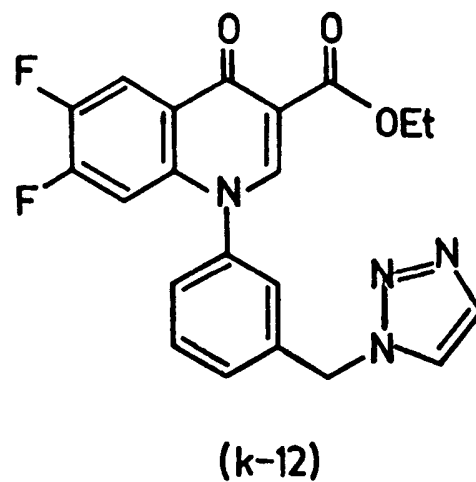
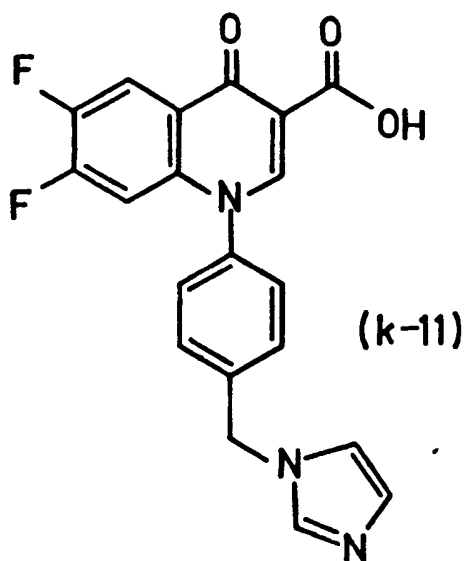


(k-9)



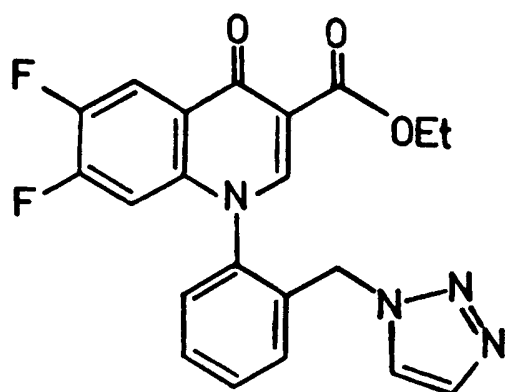
(k-10)

11/1/2000

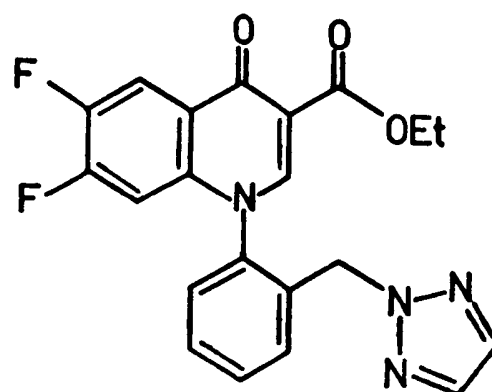


1070 ²⁰⁰⁰ Report

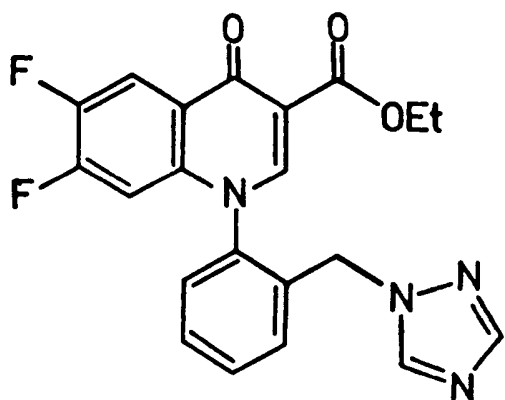
34/9



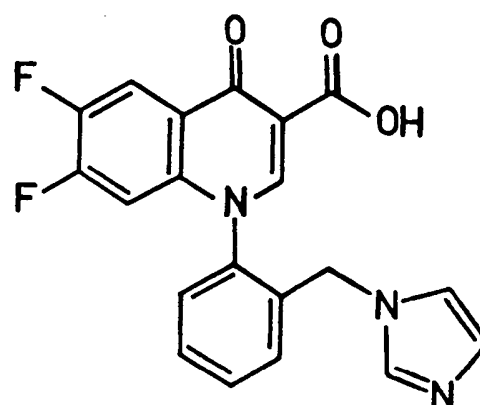
(k-17)



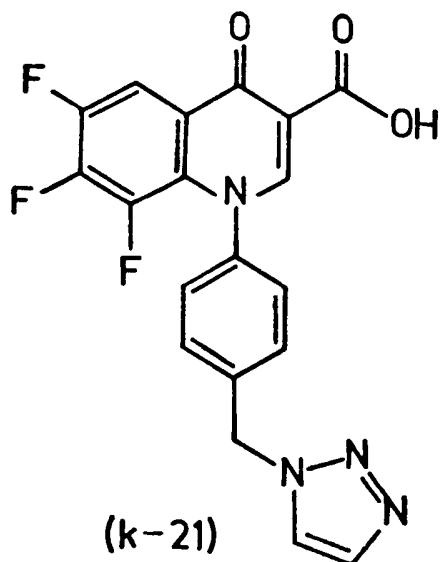
(k-18)



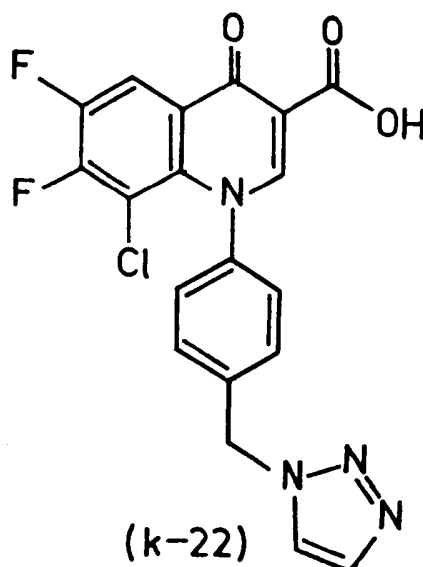
(k-19)



(k-20)

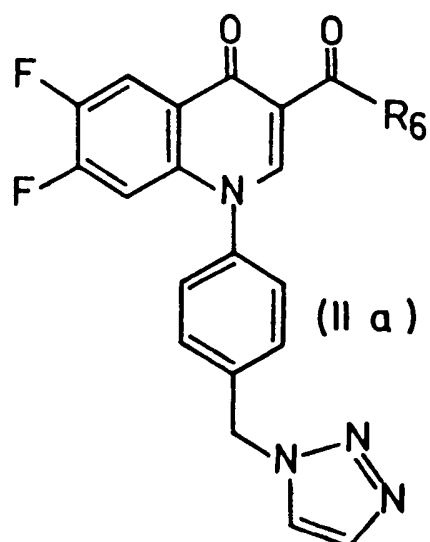
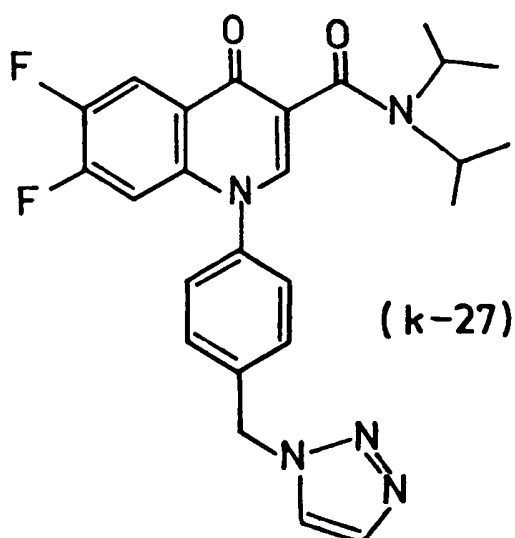
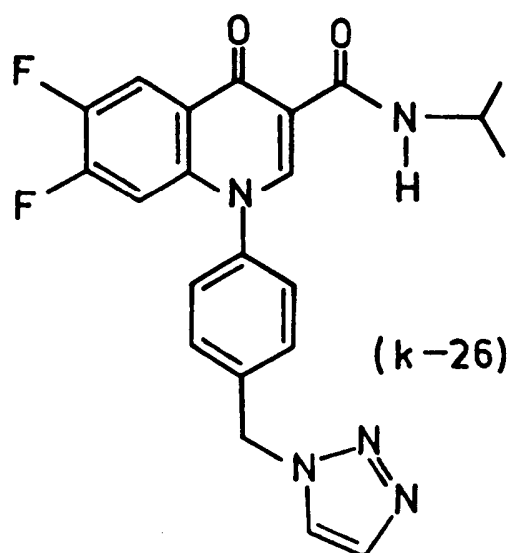
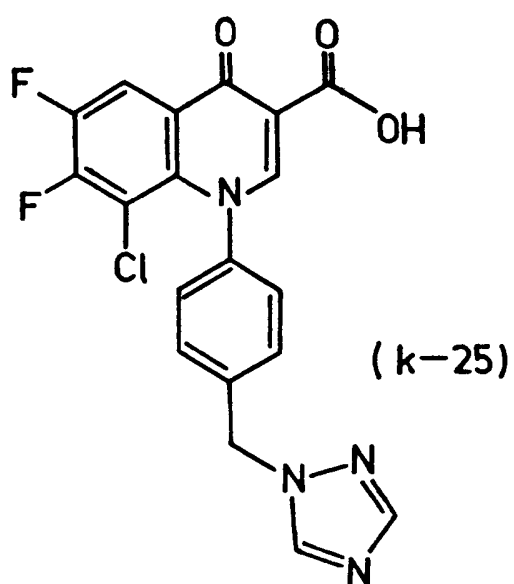
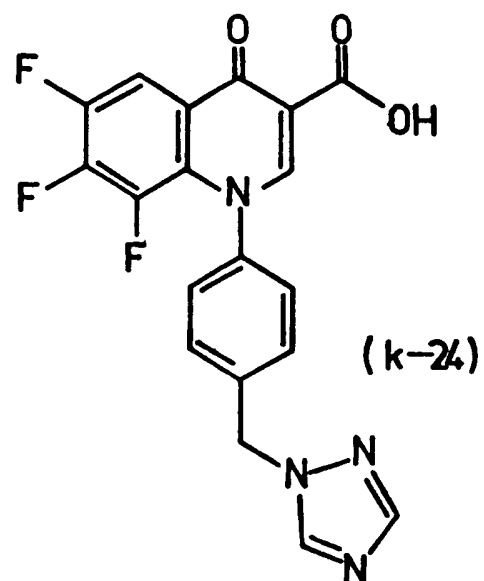
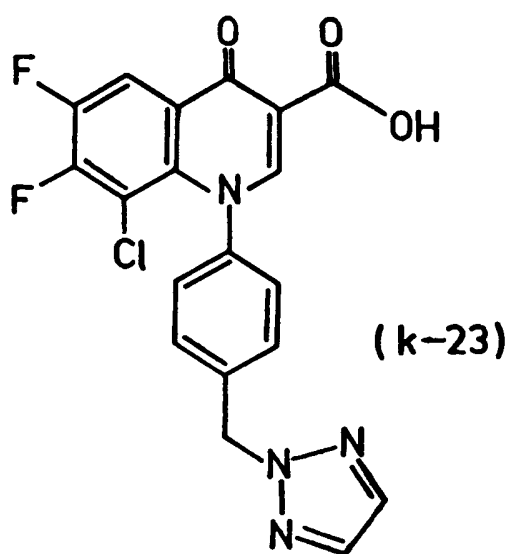


(k-21)



(k-22)

John Doe



John P. Reardon

CCOC(=O)c1cc2c(c1)c(Cl)nc3ccccc2n3Cc4cc5nn[nH]5

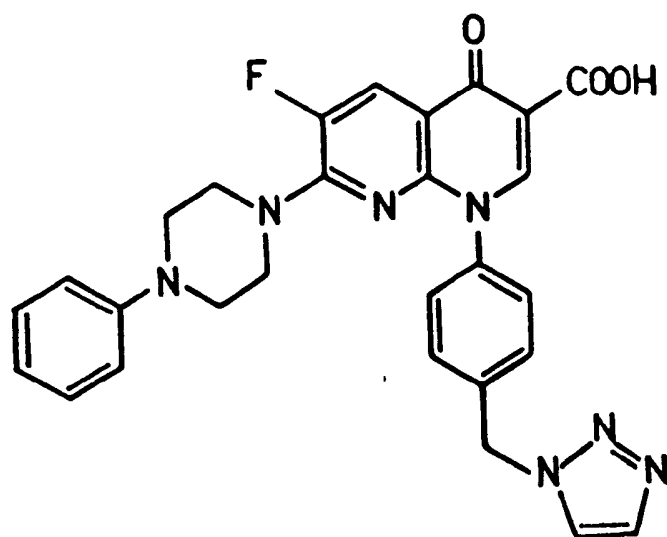
(k-32)

CCOC(=O)c1cc2c(c1)c(F)cc(N3CCN(Cc4ccc(F)cc4)CC3)c2N5=CC=CC=C5Cc6ncnc7c6ncn7

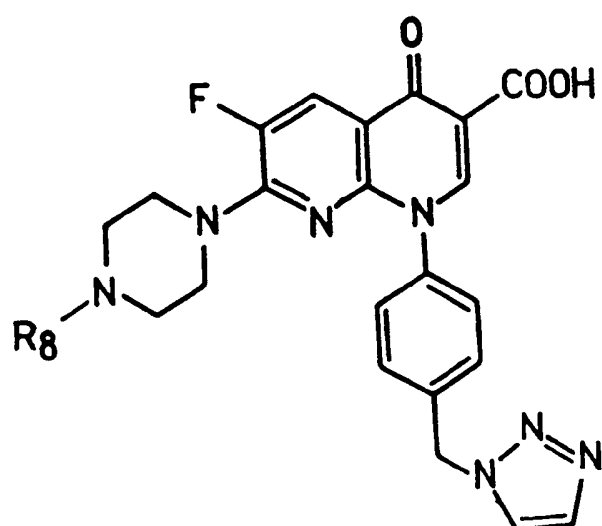
(1)

CCOC(=O)c1cc2c(c1)c(F)cc(N3CCN(C3Cc4ccccc4)c5ccccc5N6C=CN=CN6)c2n1

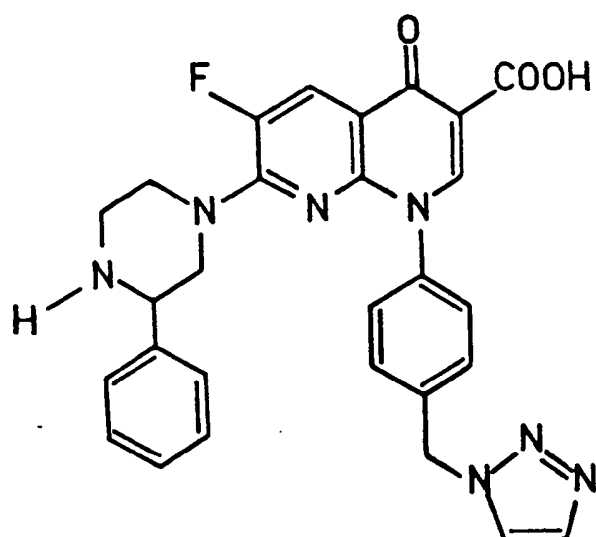
(2)



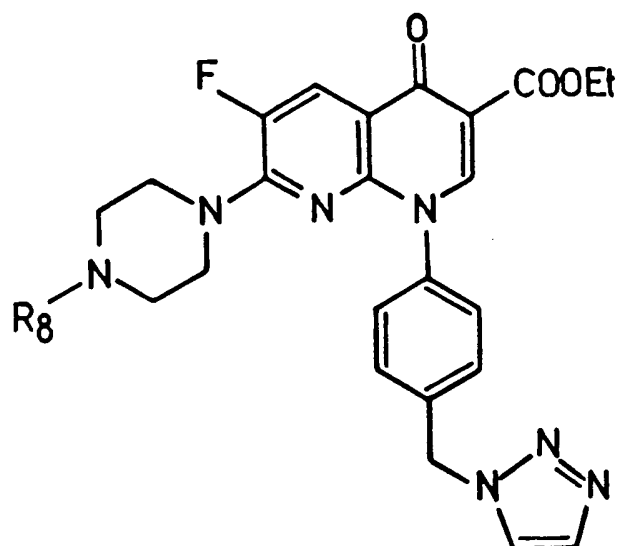
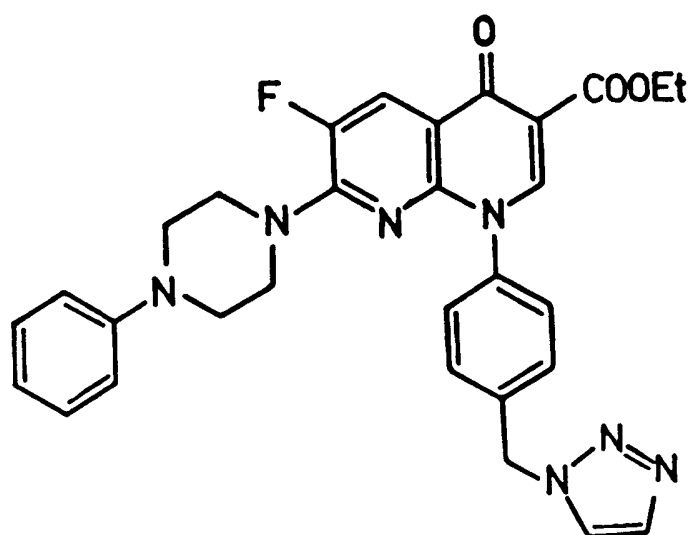
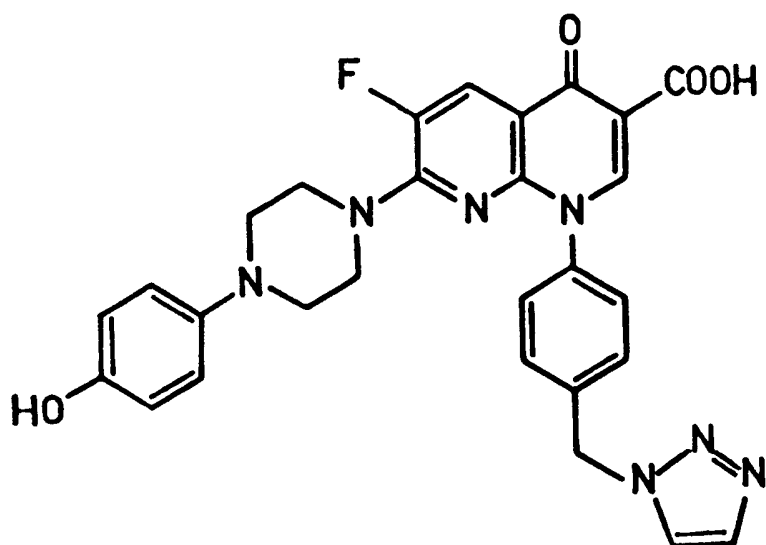
(3)

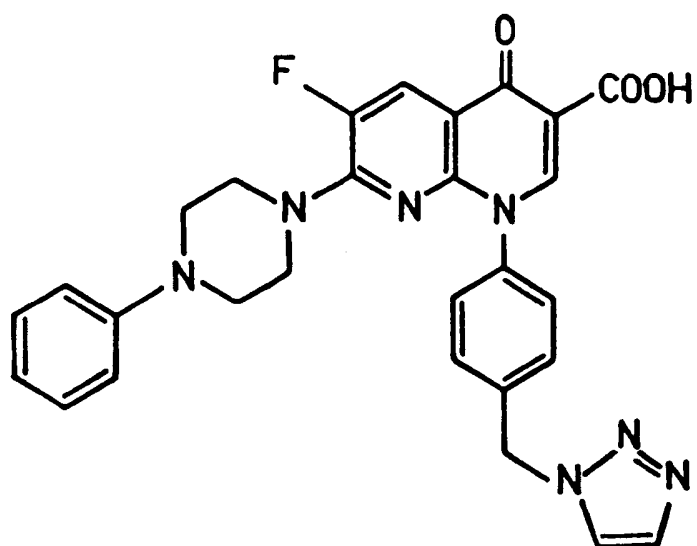


(1 a)

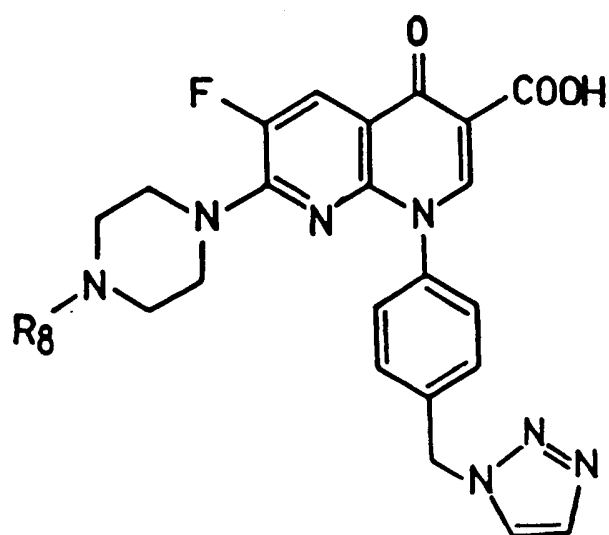


(11)

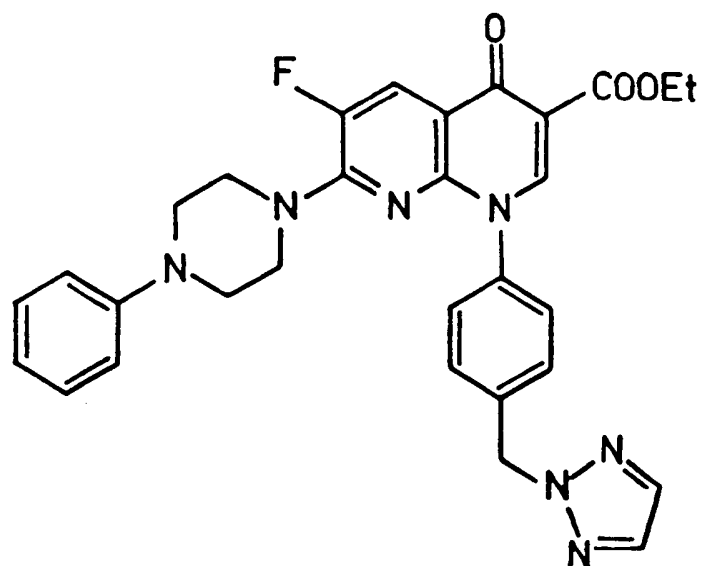




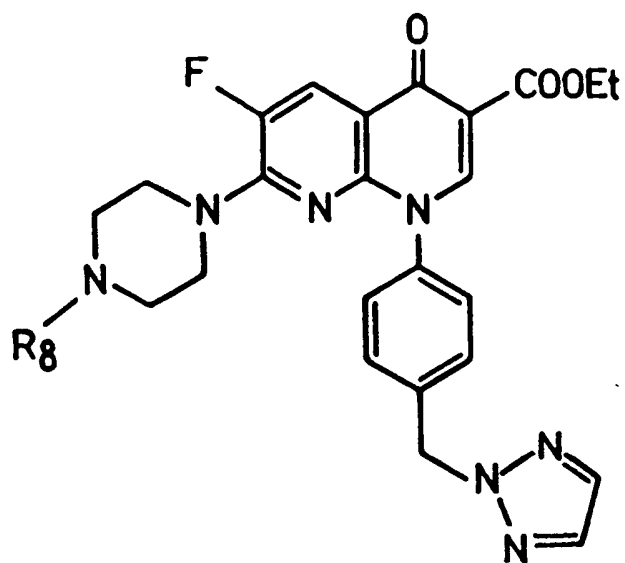
(20)



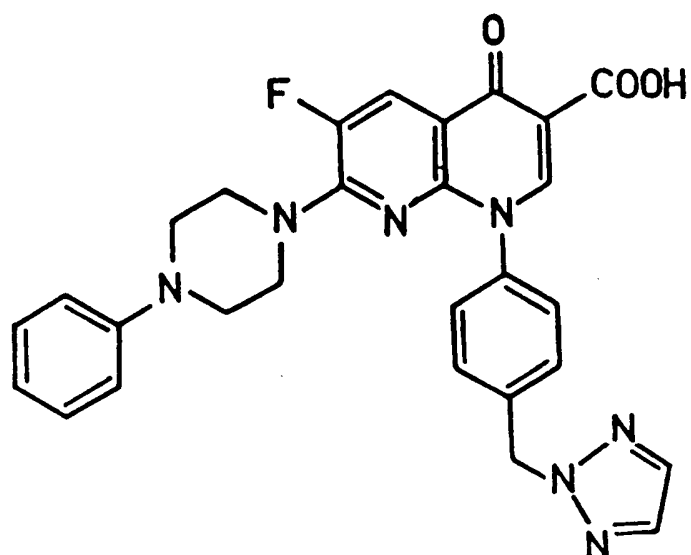
(1c)



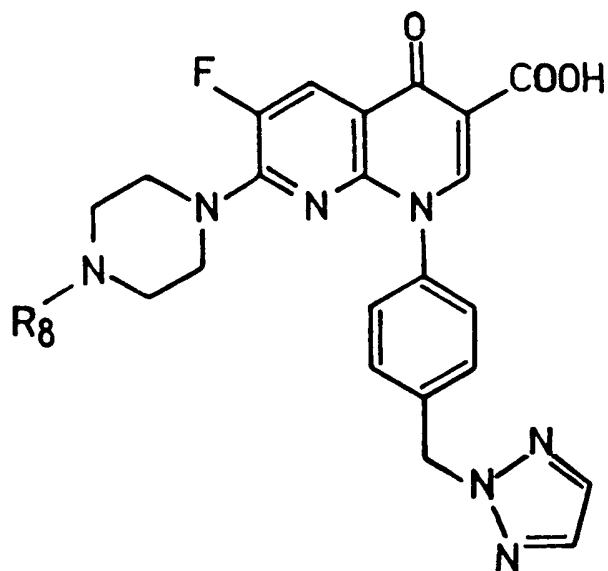
(24)



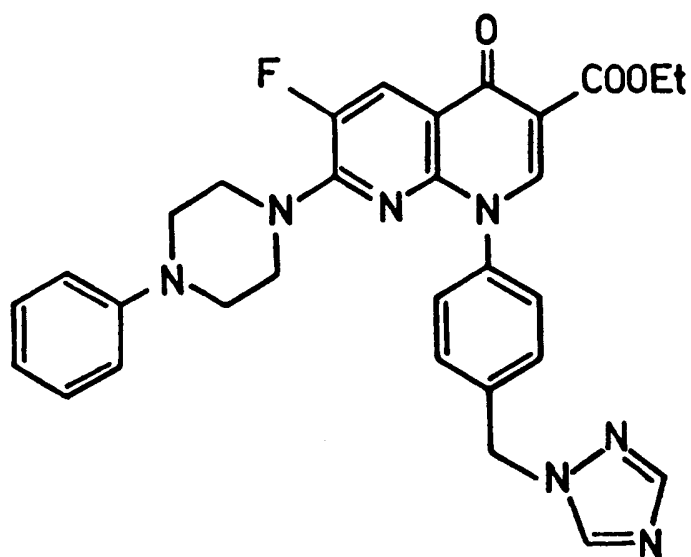
(1d)



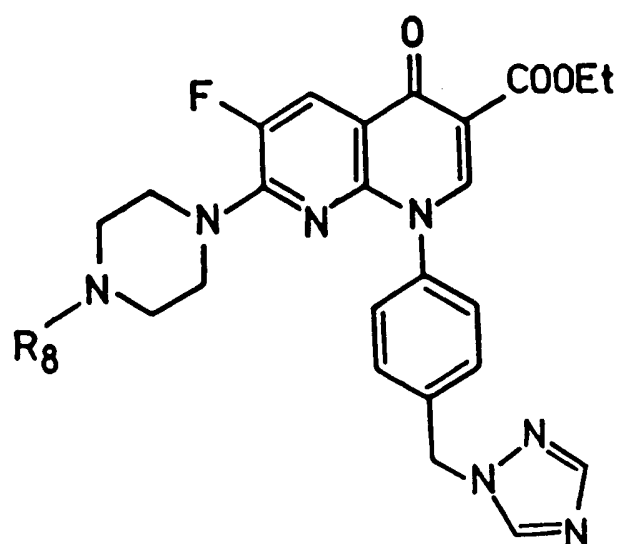
(28)



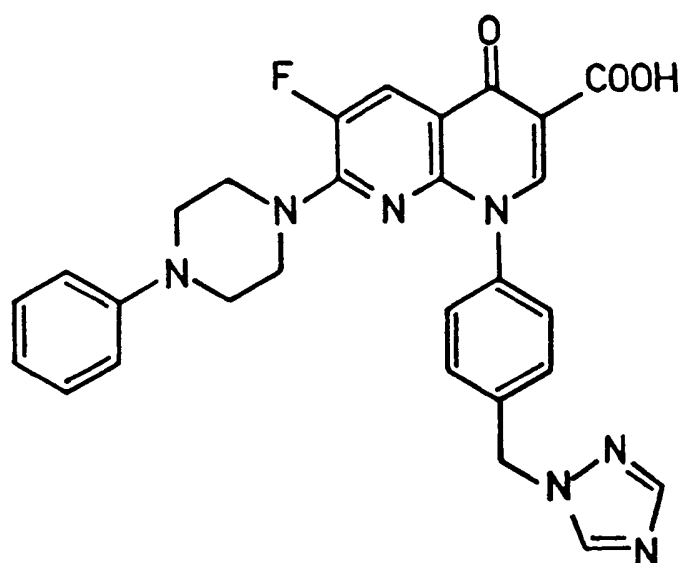
(1e)



(32)

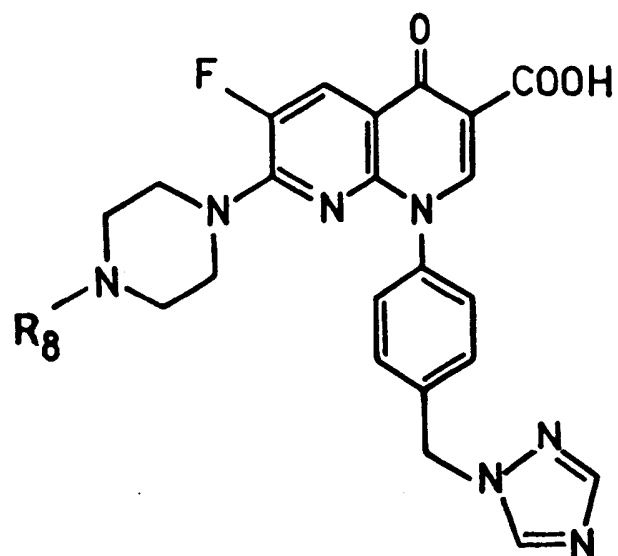


(1 f)

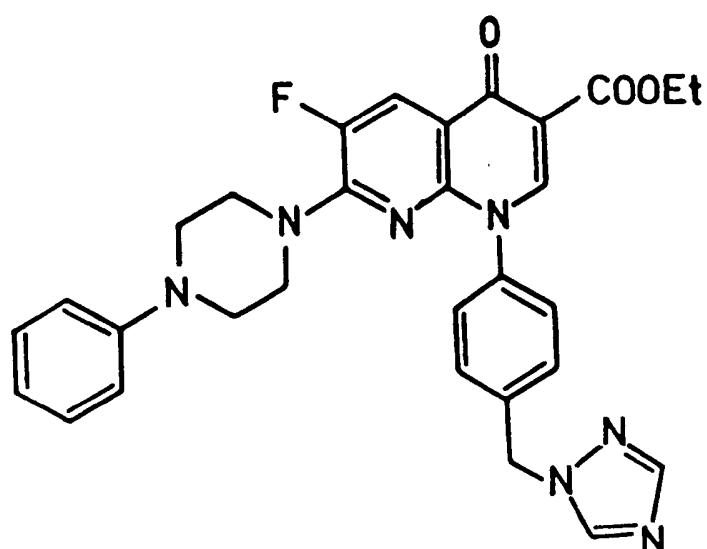


(39)

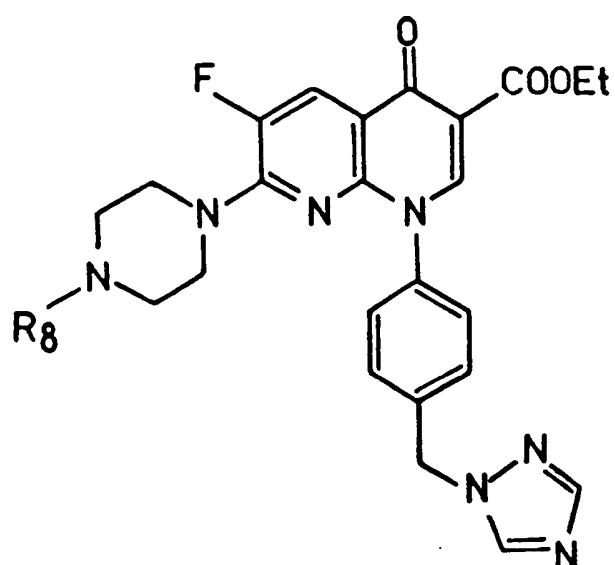
Wiles T. Brown



(1 g)

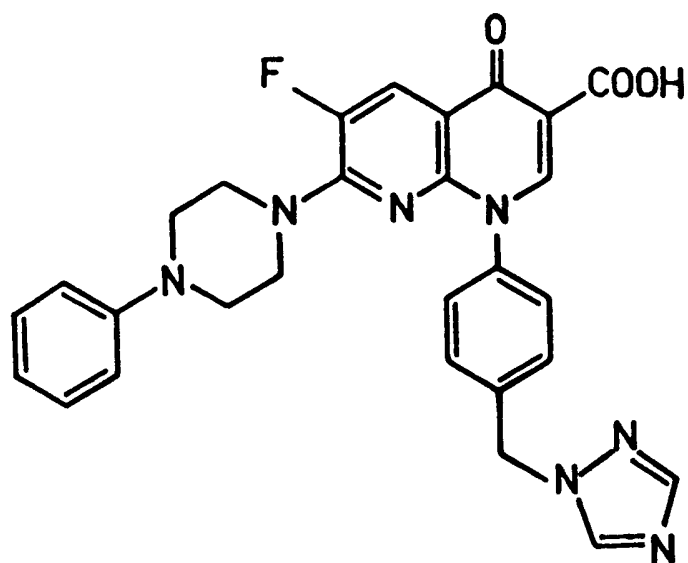


(46)

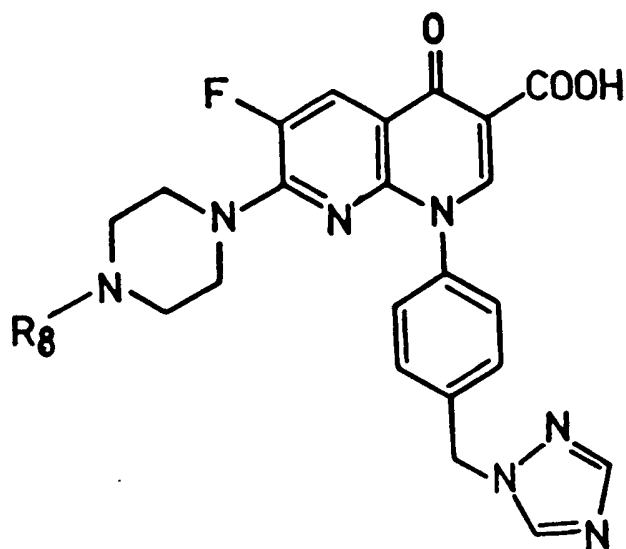


(1h)

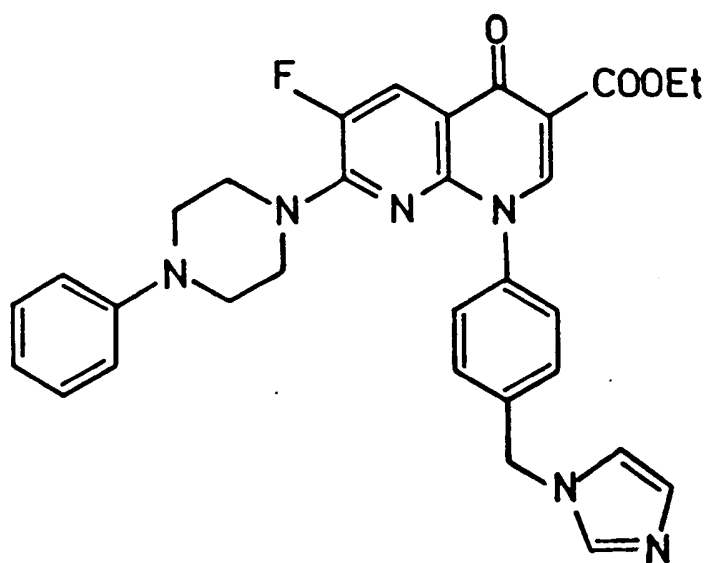
John P. Jones



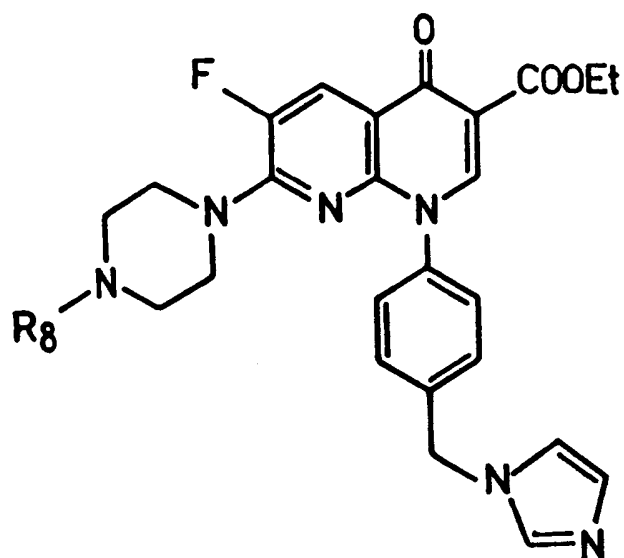
(50)



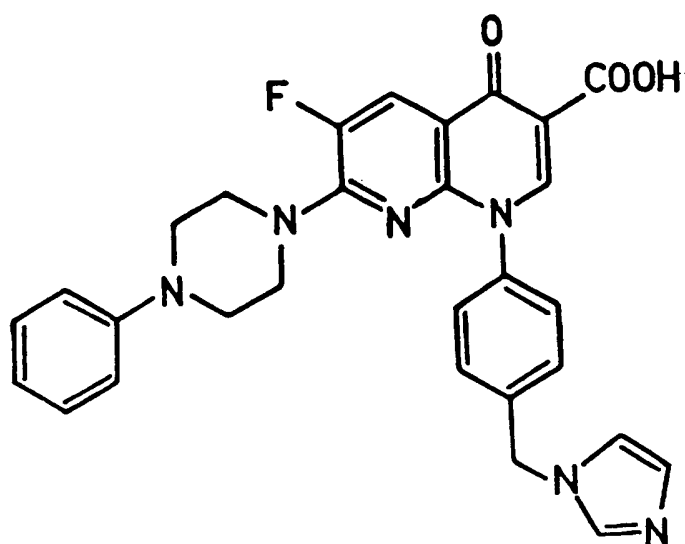
(ii)



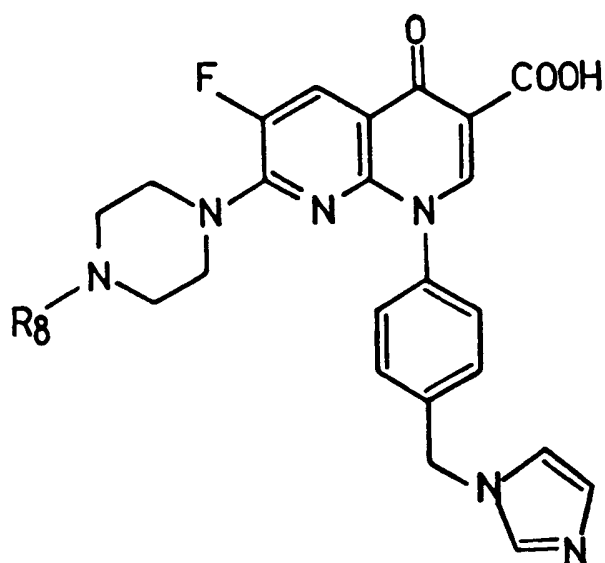
(54)



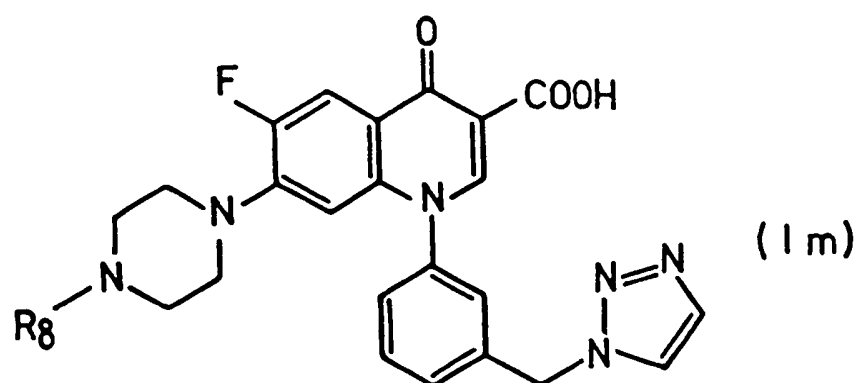
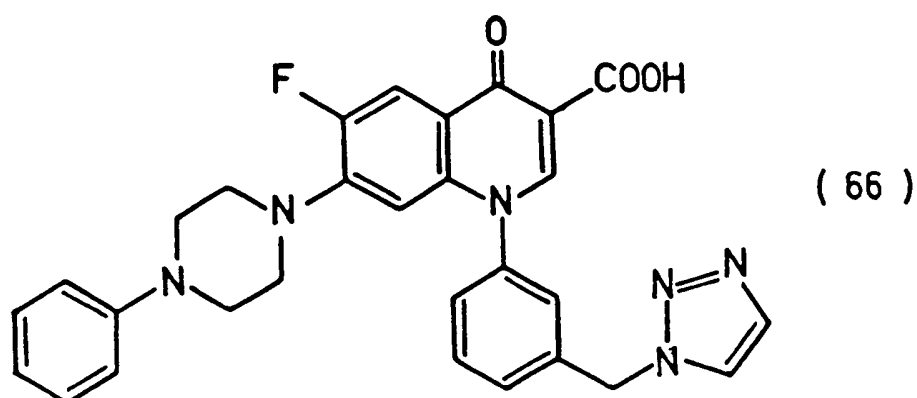
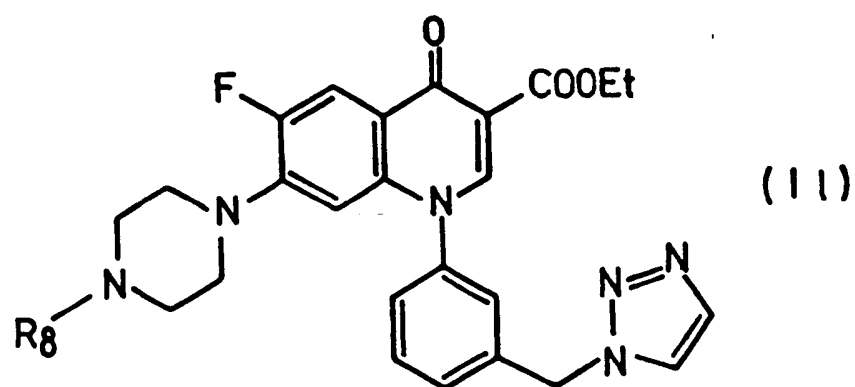
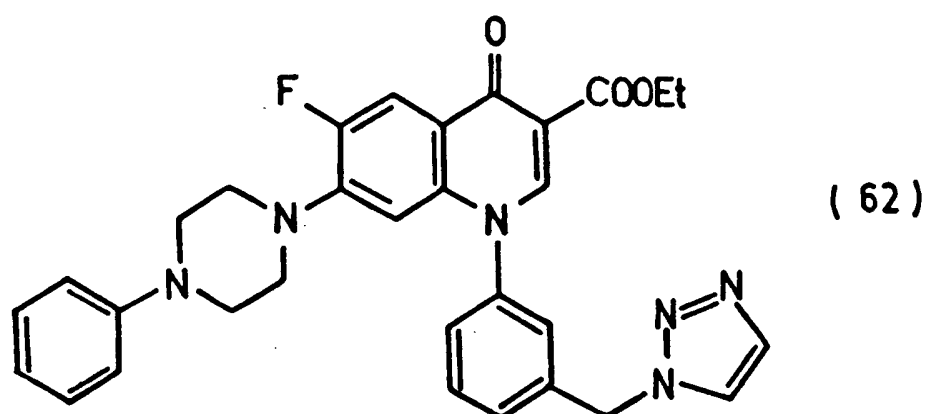
(Ij)

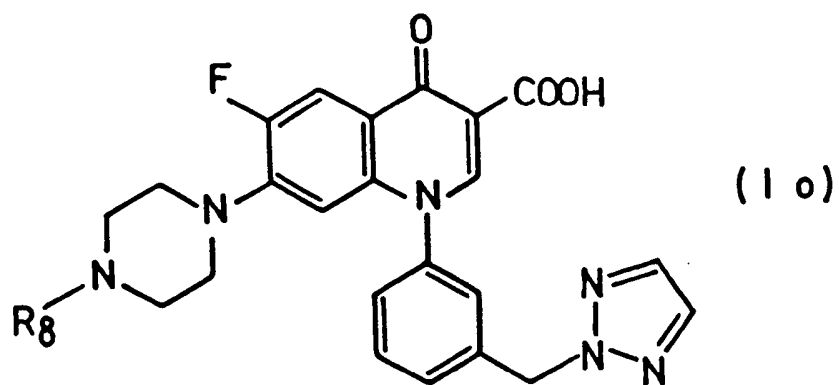
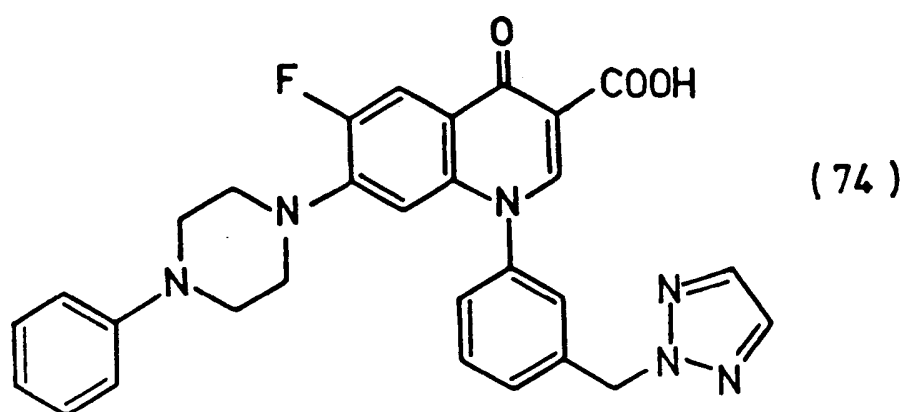
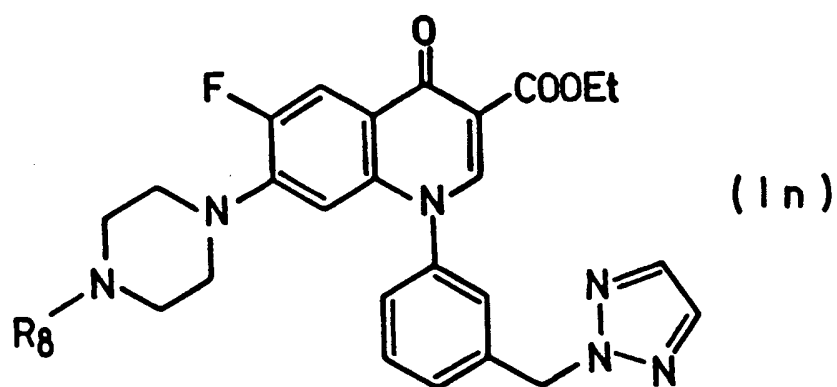
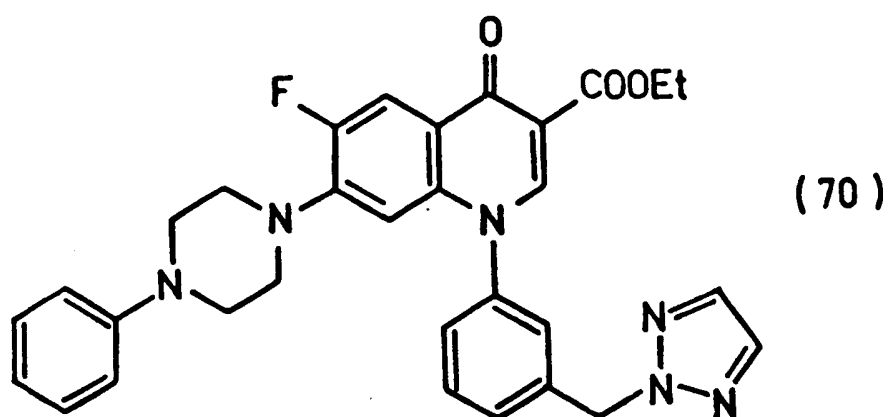


(58)

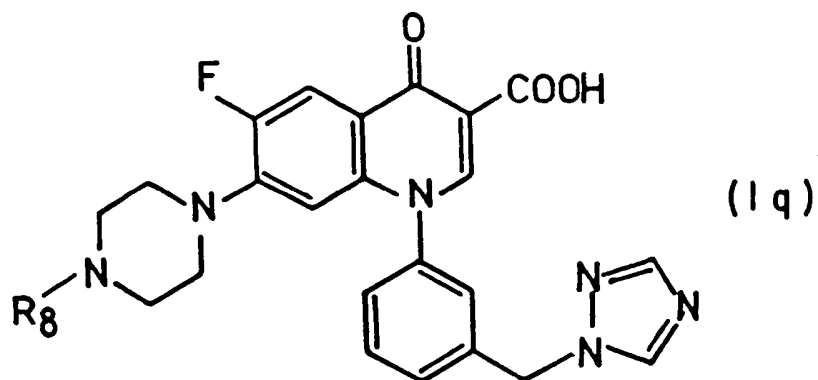
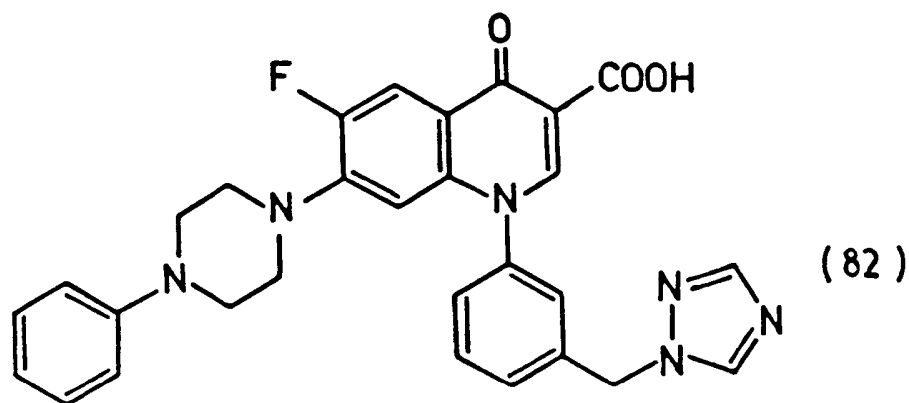
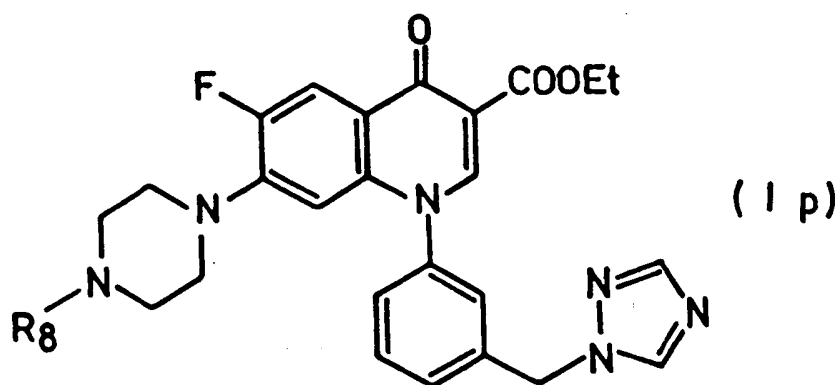
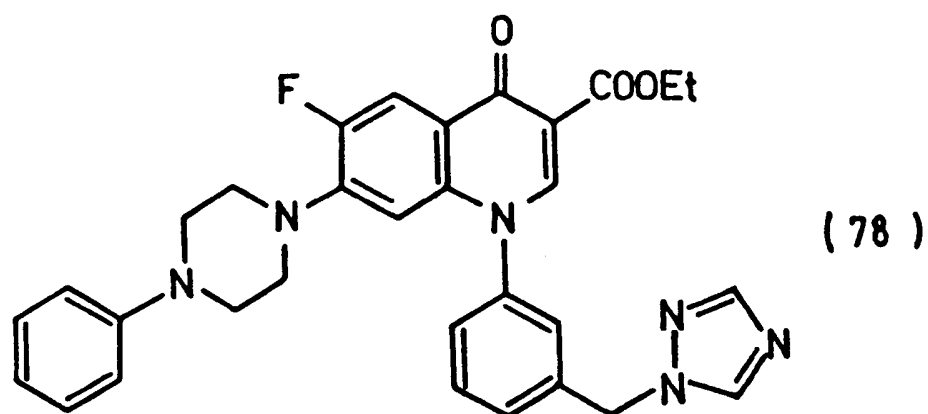


(Ik)



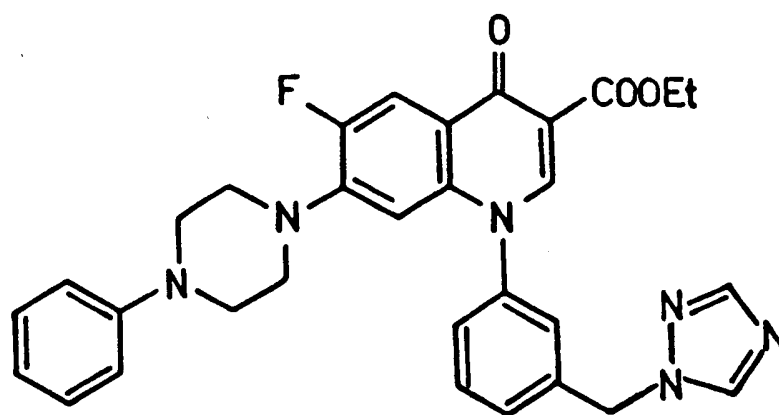


W. R. B. R. B.

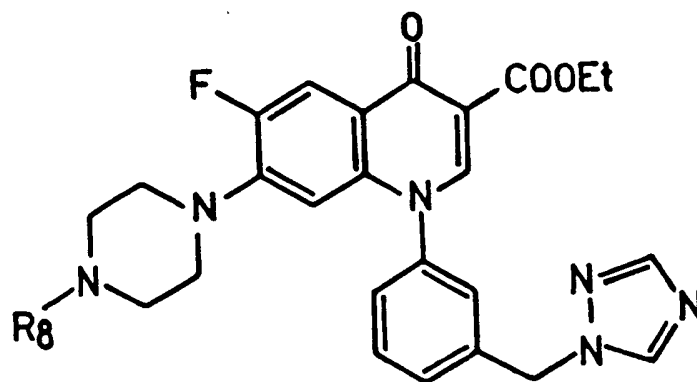


Vala Popover

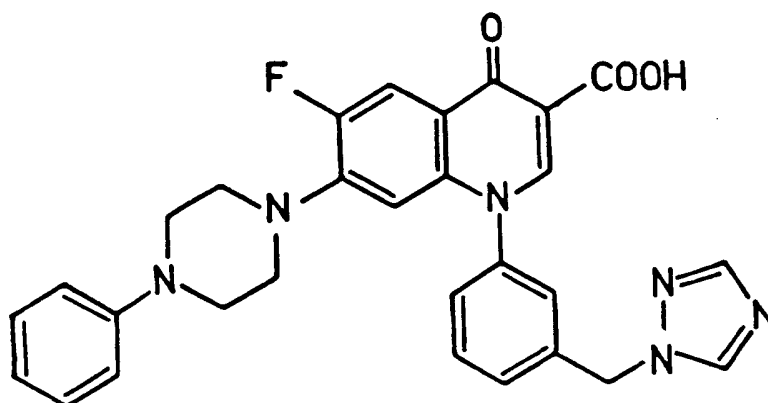
34/23



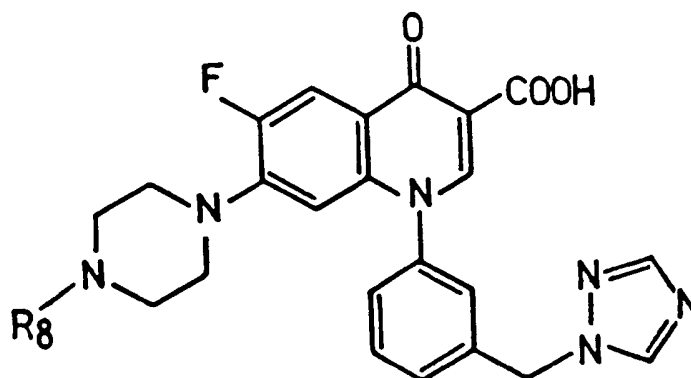
(86)



(1 r)



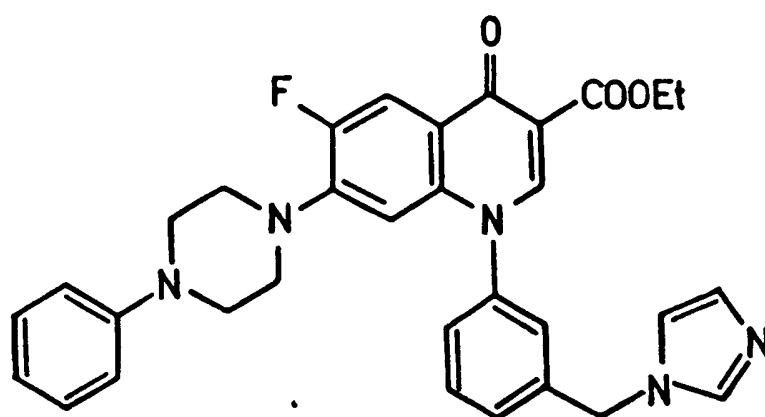
(90)



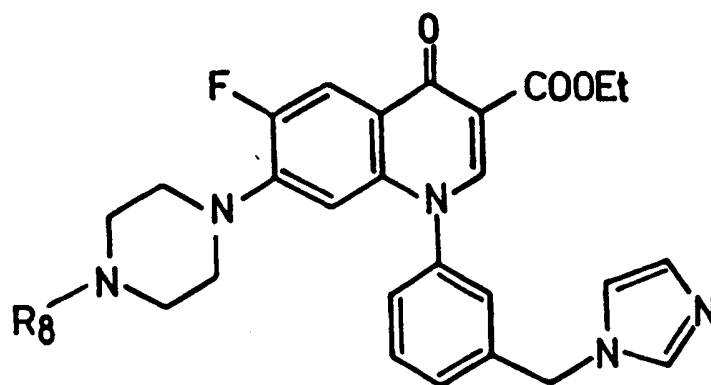
(1 s)

Jules Depover

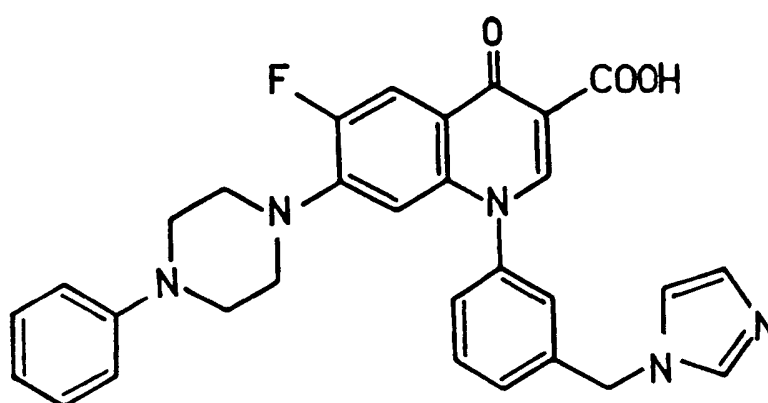
34/24



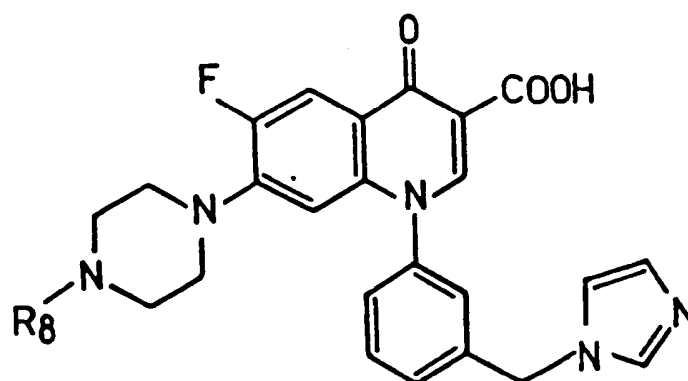
(94)



(1 t)



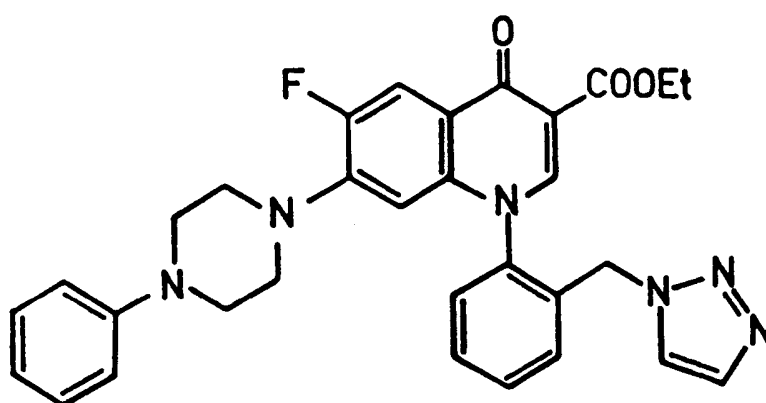
(98)



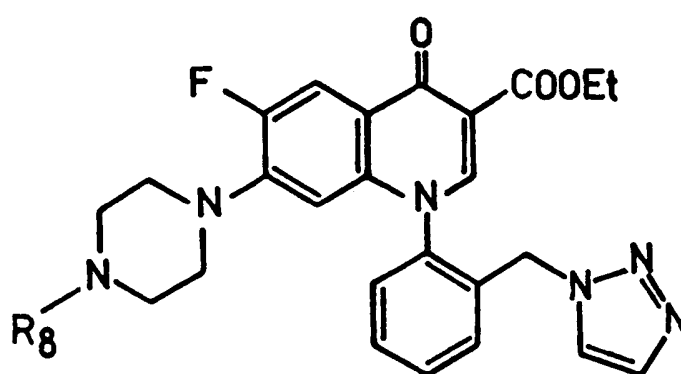
(1 u)

Jale Dapouri

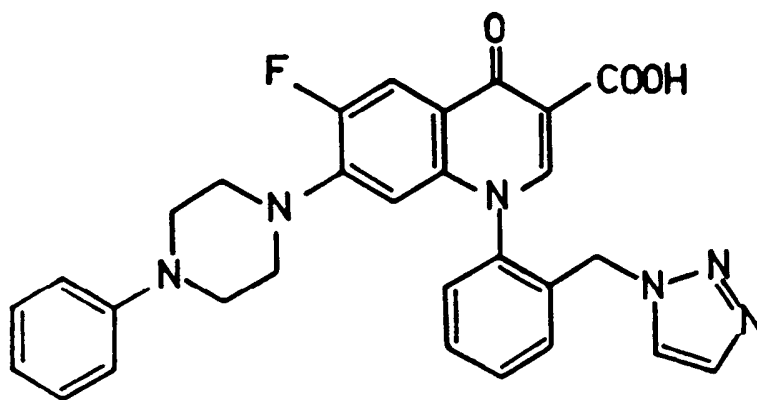
34/25



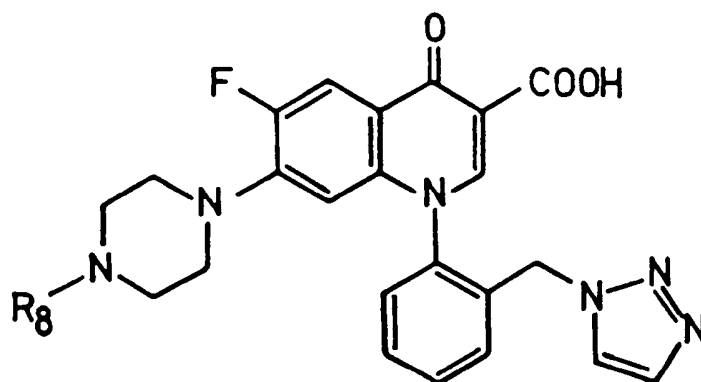
(102)



(1 v)

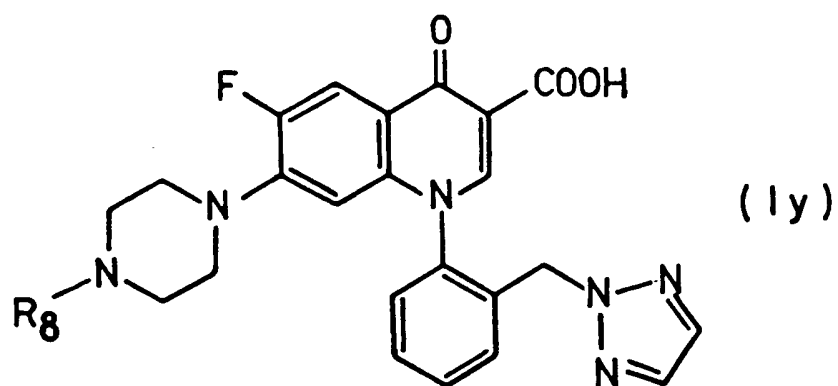
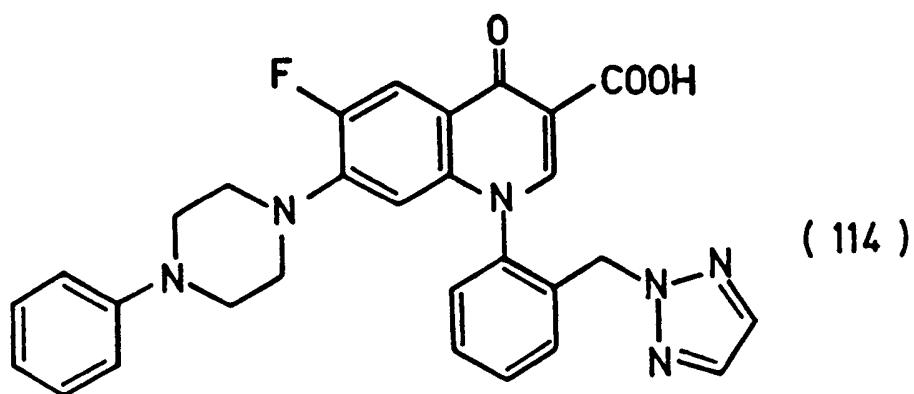
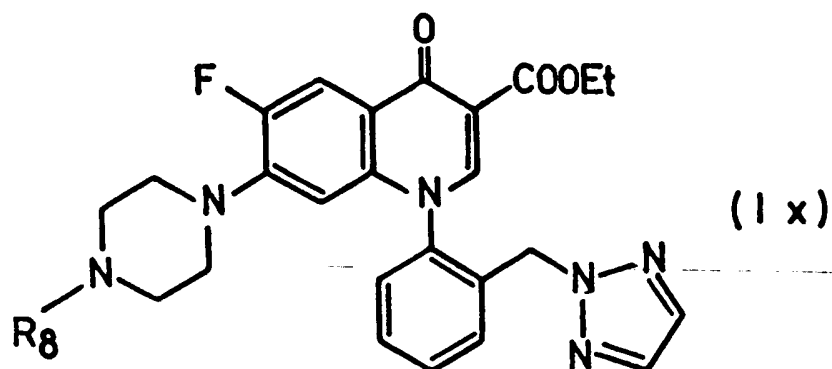
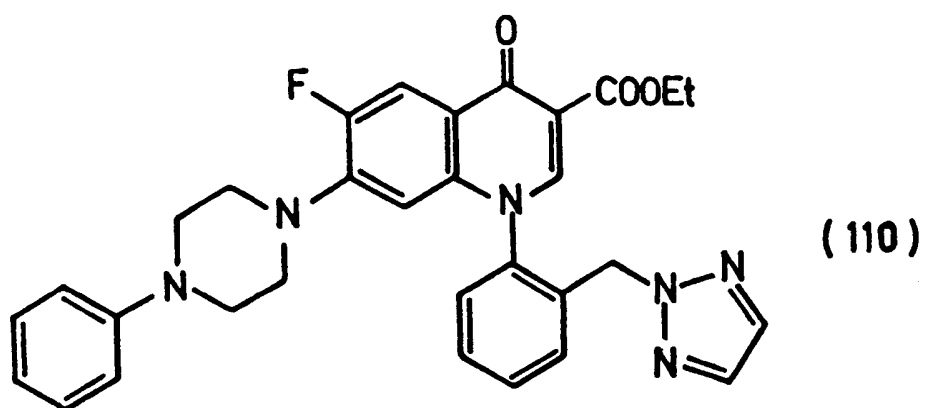


(106)



(1 w)

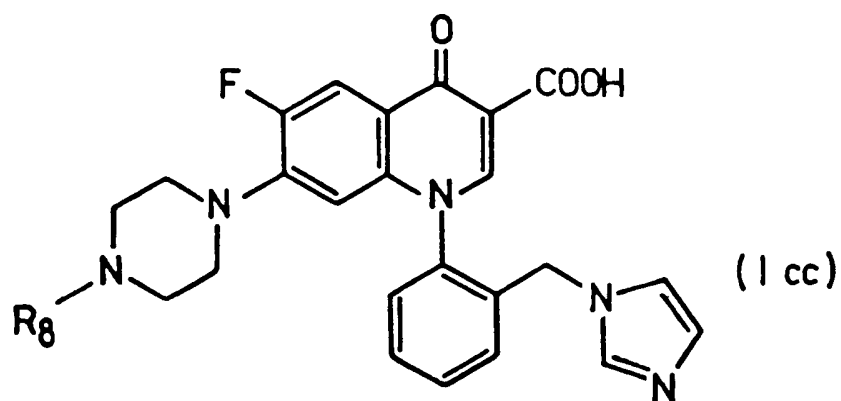
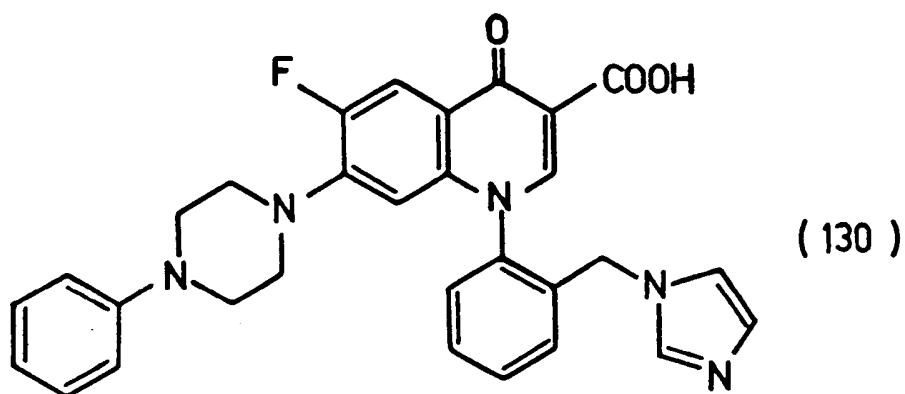
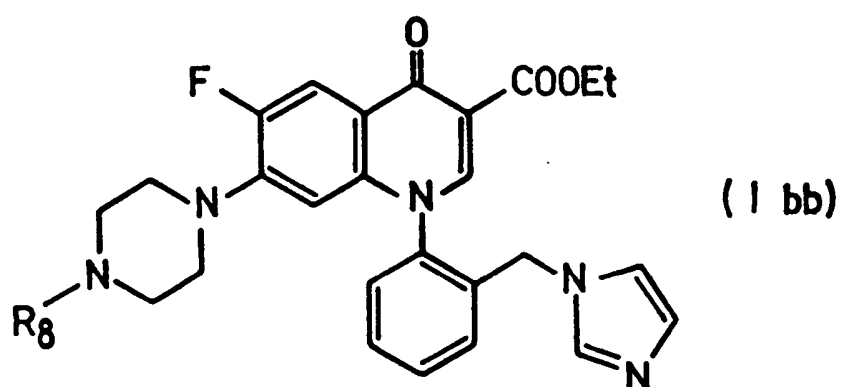
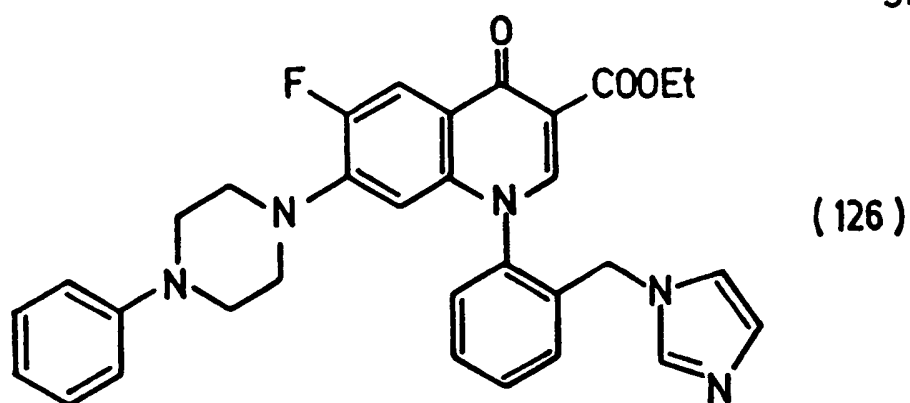
Jala Dopyan



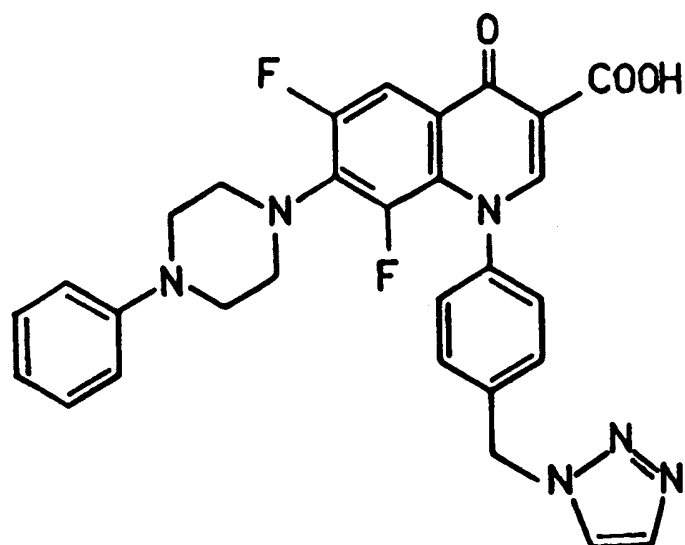
Johns Hopkins

CCOC(=O)c1cc2c(c1)c(c3ccccc3n2C4=CN=CN=C4)cc(F)c5cc6ccccc6n5

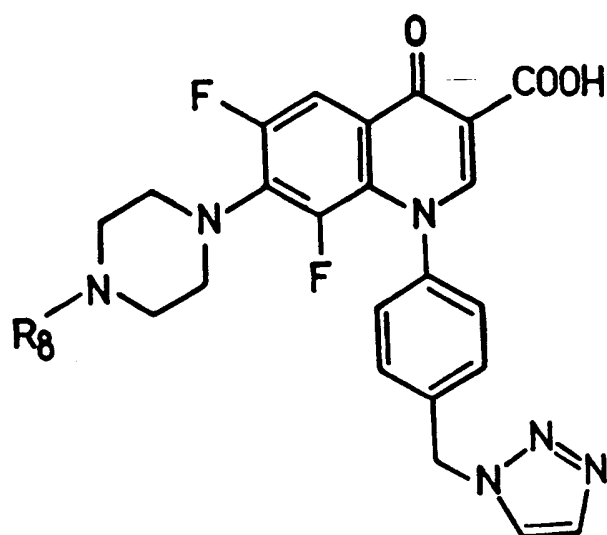
(118)



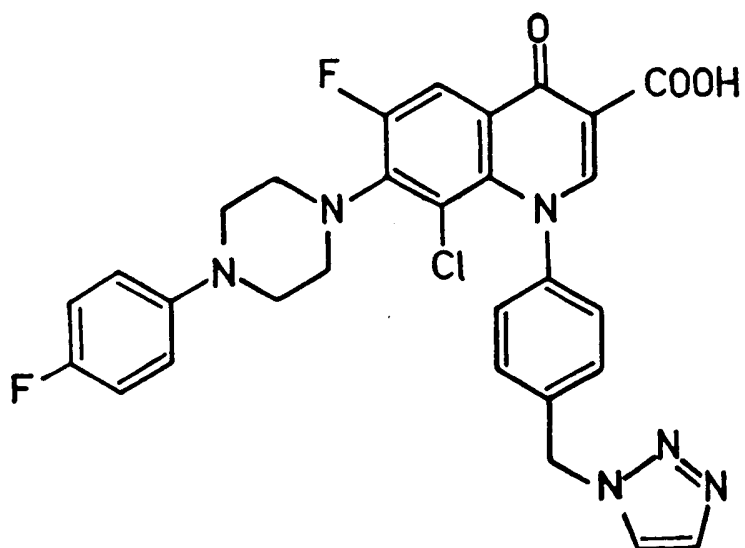
John Brown



(134)

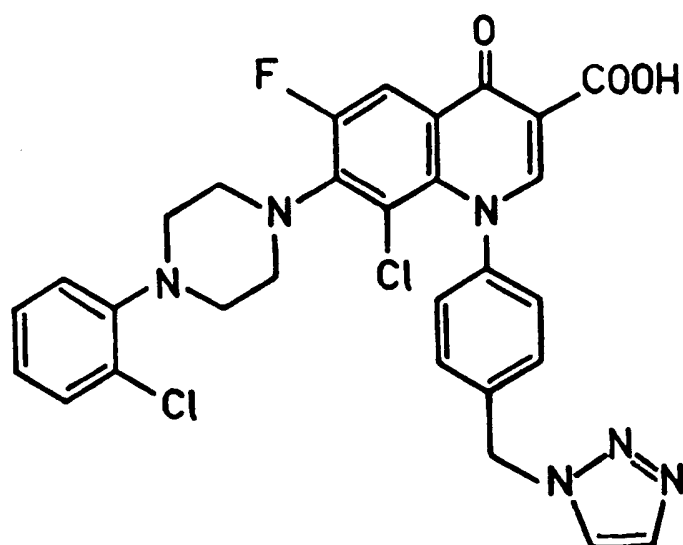


(1 dd)

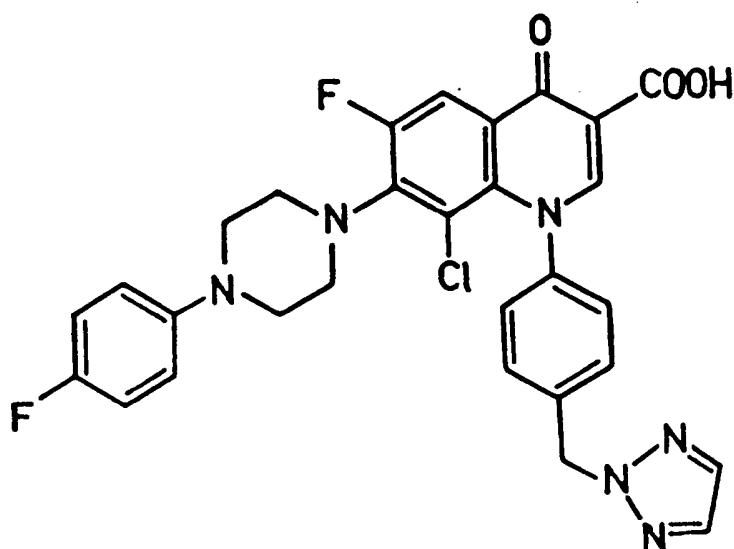


(141)

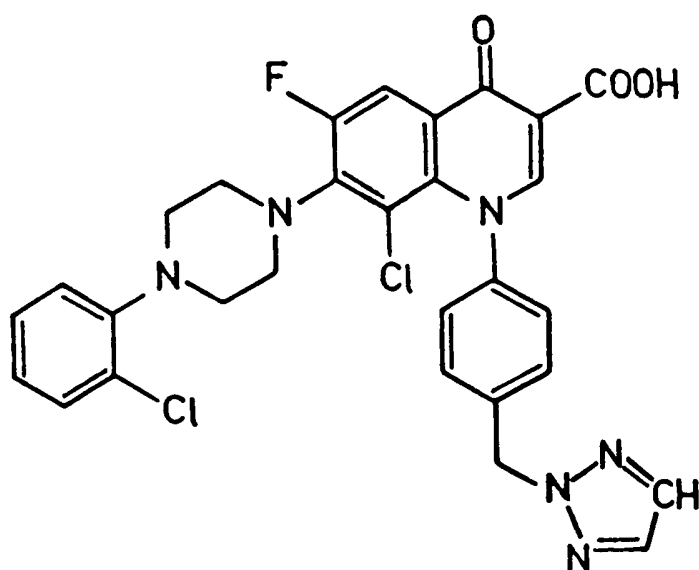
Vélas Bporein



(142)

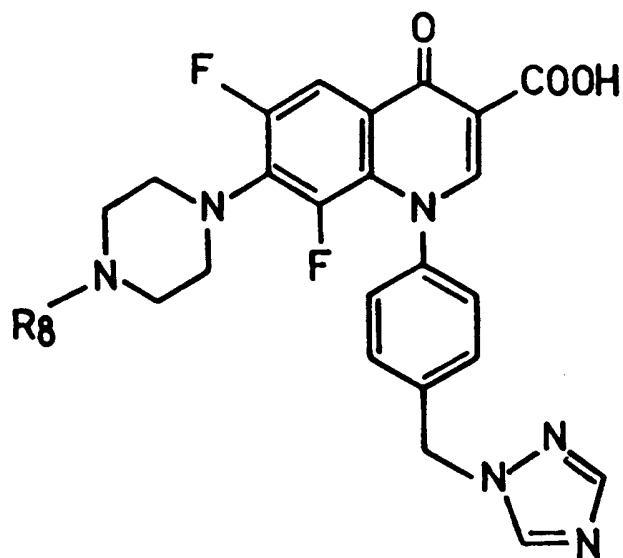


(143)

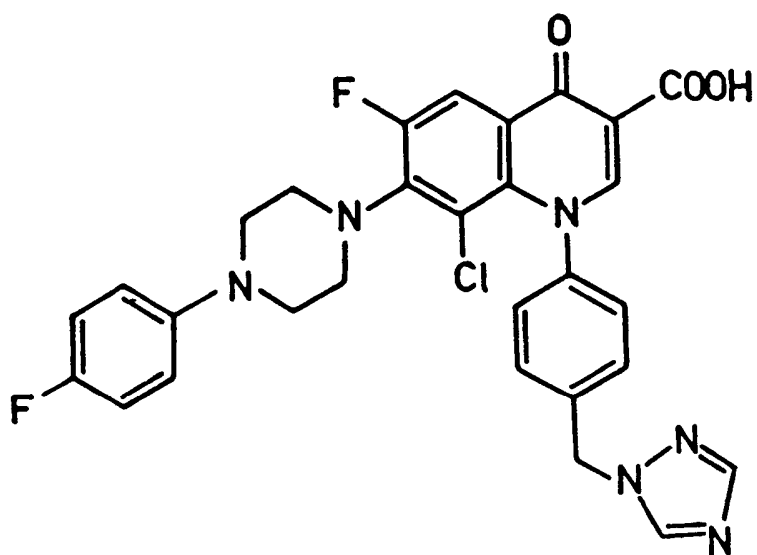


(144)

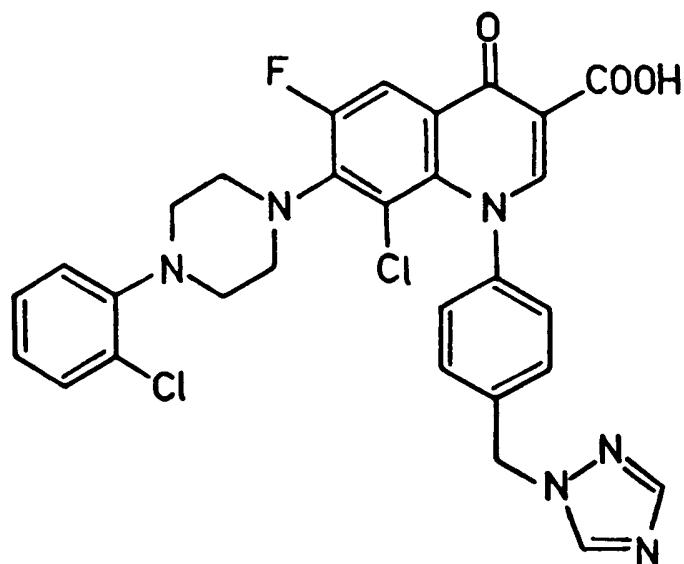
Vilas Daparee



(1ee)

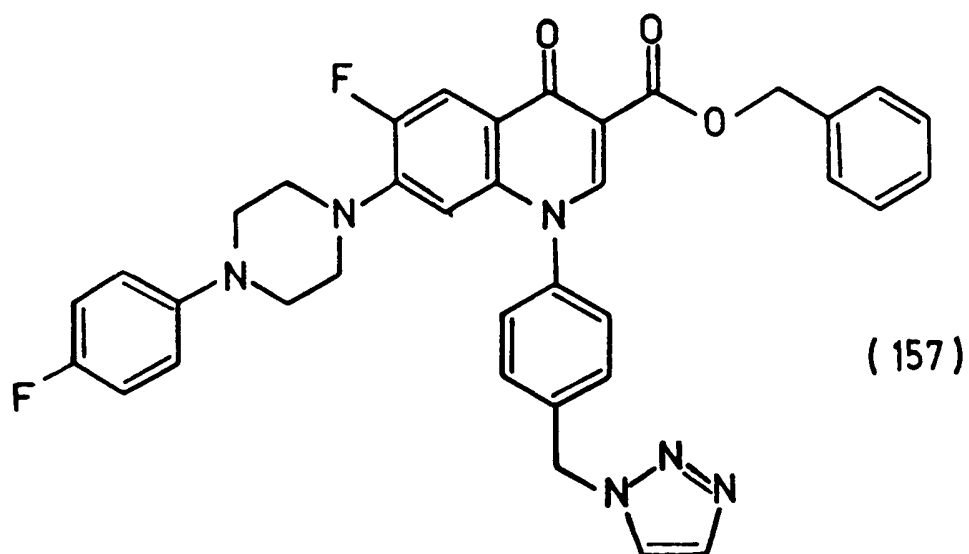
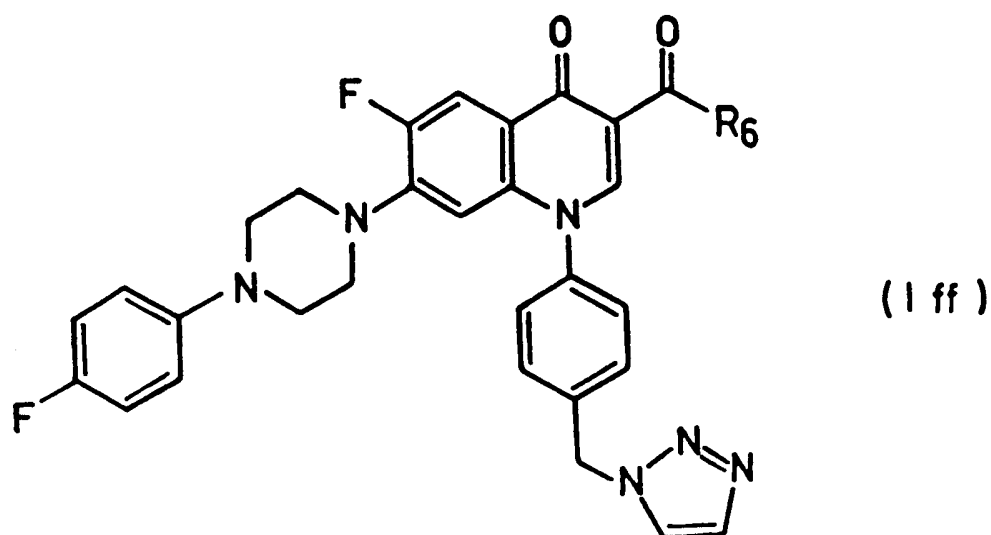
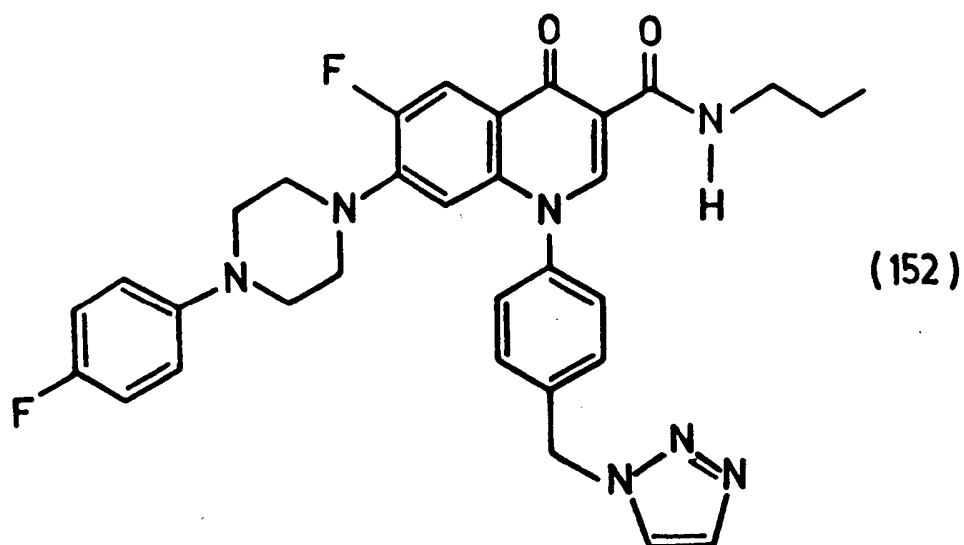


(150)



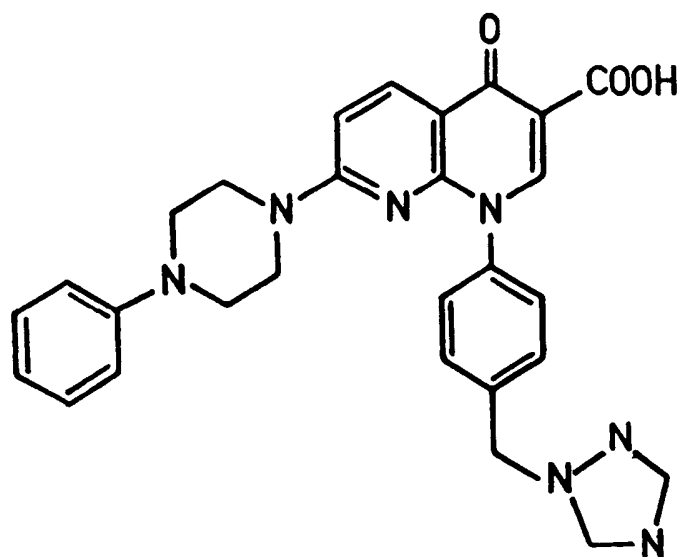
(151)

Vicki Apone

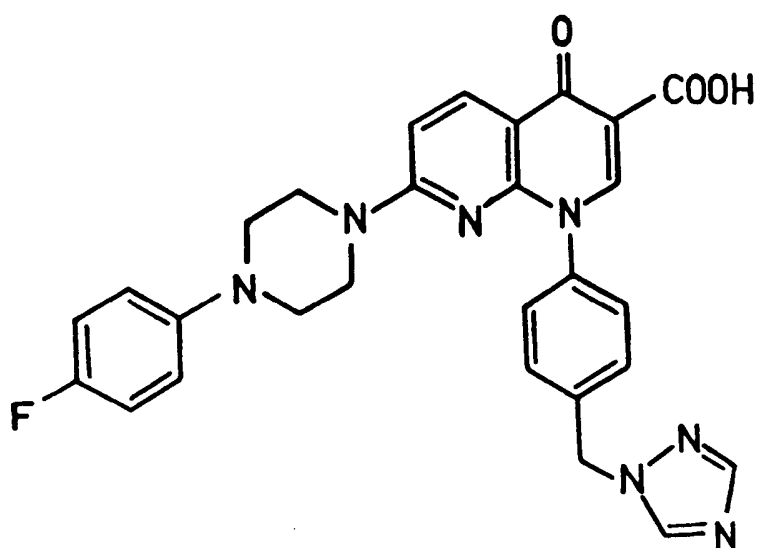




John Byrne



(164)



(165)