

3529/95

Fezérés képlet (I)

140000
61.369/BE

A

KIVONAT

75122

kinolin-származékok

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

~~Új, hatásos vegyületek~~

ASTRA AKTIEBOLAG, SÖDERTÁLJE, SE

A bejelentés napja: 1994. 06. 08.

Elsőbbségei: 1993. 06. 11. (9302005-5), SE

1993. 11. 30. (9303970-9), SE

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/SE94/00552

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/29274

A találmány olyan, (I) általános képletű vegyületekre és gyógyászatilag elfogadható sóikra vonatkozik, amelyek képletében

R¹ alkil-, cikloalkil-, vagy cikloalkil-alkil-csoport;

R² hidrogénatom, alkil-, alkoxics csoport vagy halogénatom;

R³ alkilcsoport;

R⁴ hidrogén-, halogénatom, alkil- vagy hidroxics csoport;

m 2 vagy 3; és

n 0, 1 vagy 2.

A találmány szerinti vegyületek gátolják a gyomorsav-szekréciót, és így felhasználhatók a gastrointestinális gyulladásos betegségek megelőzésére vagy kezelésére.

41.
~~A találmány magában foglalja a vegyületek előállítását eljárásait, a hatóanyagként egy találmány szerinti vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítményeket, valamint a vegyületeknek gyógyszerkészítmények előállításában történő alkalmazását is.~~

8520/95
S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

61.369/BE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

kinolin-származékok

Lúj, hatásos vegyületek/

ASTRA AKTIEBOLAG, SÖDERTÄLJE, SE

Feltalálók:

STARKE Carl Ingemar, GÖTEBORG, SE

A bejelentés napja: 1994. 06. 08.

Elsőbbségei: 1993. 06. 11. (9302005-5), SE

1993. 11. 30. (9303970-9), SE

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/SE94/00552

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/29274

A találmány olyan, új vegyületekre és gyógyászatilag elfogadható sóikra vonatkozik, amelyek gátolják az exogén vagy endogén módon stimulált gyomorsav-szekréciót, és így felhasználhatók a gastrointestinalis gyulladásos betegségek megelőzésére vagy kezelésére. A találmány magában foglalja továbbá a találmány szerinti vegyületek gyógyászati alkalmazását, az új vegyületek előállítási eljárásait, a hatóanyagként legalább egy találmány szerinti vegyületet vagy ennek egy gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazó gyógyszerkészítményeket, valamint a hatóanyagoknak a fentiekben jelzett gyógyászati felhasználásra szolgáló gyógyszerkészítmények előállításában történő alkalmazását.

A szakterületen ismertek olyan, szubsztituált kinolinszármazékok, amelyek gátolják a gyomorsav-szekréciót; ilyen vegyületeket ismertenek például a 259 174. és a 330 485. számú európai szabadalmi bejelentésben.

Meglepő módon azt találtuk, hogy az (I) általános képletű, a kinolin 8-as helyzetében alkil-tio-etoxi-, alkil-tio-propoxi-, alkil-szulfinil-etoxi-, alkil-szulfinil-propoxi-, alkil-szulfonyl-etoxi- vagy alkil-szulfonyl-propoxi-csoporttal szubsztituált 4-amino-3-acil-kinolin-származékok a gyomorsav-szekréció hatásos inhibitorai, és a vegyületek a gastrointestinalis H^+, K^+ -ATP-áz gátlása révén fejtik ki hatásukat.

Ennek megfelelően a találmány egyik tárgya olyan (I) általános képletű vegyületekre vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóikra vonatkozik, amelyek képletében

R^1 jelentése

- (a) 1-6 szénatomos alkilcsoport,
 - (b) 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy
 - (c) (3-6 szénatomos cikloalkil)-(1-6 szénatomos alkilcsoport);
- R^2 jelentése
- (a) hidrogénatom,
 - (b) 1-6 szénatomos alkilcsoport,
 - (c) 1-6 szénatomos alkoxicssoport, vagy
 - (d) halogénatom;
- R^3 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- R^4 jelentése
- (a) hidrogénatom,
 - (b) 1-4 szénatomos alkilcsoport,
 - (c) halogénatom, vagy
 - (d) hidroxicssoport;
- m értéke 2 vagy 3; és
- n értéke 0, 1 vagy 2.

A leírásban és az igénypontosorozatban egy adott kémiai képlet vagy név magában kiterjed valamennyi sztereoizomerre vagy optikai izomerre (ahol ilyen izomerek léteznek), a vegyület gyógyszerészetileg elfogadható sóira, valamint az adott származék szolvátjaira, például hidrátjaira is.

Egyes, a leírásban és az igénypontosorozatban alkalmazott kifejezések definíciói a következők.

Amennyiben más magyarázatot nem alkalmazunk, az "1-6 szénatomos alkilcsoport" kifejezés egy 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportot jelöl. Az ilyen, rövid szénláncú

alkilcsoportok példái közé tartoznak – egyebek mellett – a következők: metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-csoport, valamint az egyenes vagy elágazó láncú pentil- és hexilcsoportok.

Amennyiben más magyarázatot nem alkalmazunk, a "cikloalkilcsoport" kifejezés egy adott esetben rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált, 3-6 szénatomos gyűrűméretű, ciklusos alkilcsoportra vonatkozik.

Amennyiben más magyarázatot nem alkalmazunk, az "1-6 szénatomos alkoxicsoport" kifejezés egy 1-6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkoxicsoportot jelöl. Az ilyen, rövid szénláncú alkoxicsoportok példái közé tartoznak – egyebek mellett – a következők: metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, izobutoxi-, szek-butoxi-, terc-butoxi-csoport, valamint az egyenes vagy elágazó láncú pentoxi- és hexoxicsoportok.

Amennyiben más magyarázatot nem alkalmazunk, a "halogénatom" kifejezés fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot jelent.

A reakciókörülményektől és a kiindulási anyagoktól függően az (I) általános képletű végtermékeket neutrális formában vagy só formájában nyerjük. A végtermékek szabad bázis formája és a vegyületek sói egyaránt a találmány oltalmi körébe tartoznak.

Az új vegyületek savaddíciós sóit önmagukban ismert módszerek alkalmazásával, például bázikus szerek, így lúgok vagy ioncserélők felhasználásával átalakíthatjuk a szabad bázissá. Az így nyert szabad bázis is képezhet szerves vagy szervetlen savakkal sókat.

A savaddíciós sók előállításakor előnyösen olyan sava-

kat alkalmazunk, amelyek gyógyászati lag elfogadható sókat képeznek. Az ilyen savak példái közé tartoznak – egyebek mellett – a következők: hidrogén-halogenidek, szulfonsavak, foszforsav, salétromsav, alifás, aliciklusos, aromás vagy heterociklusos karbon- vagy szulfonsavak, így hangyasav, ecetsav, propionsav, borostyánkősav, glikolsav, tejsav, almasav, borkősav, citromsav, aszkorbinsav, maleinsav, hidroxí-maleinsav, piroszőlősav, p-hidroxí-benzoésav, 4,4'-bisz(3-hidroxí-2-naftalínkarbonsav), metánszulfonsav, etánszulfonsav, hidroxí-etánszulfonsav, halogén-nemzolszulfonsav, toluolszulfonsav vagy naftalínszulfonsav.

Előnyös (I) általános képletű vegyületek azok, amelyek képletében

- R¹ jelentése metil-, etil-, propil-, izopropil-, ciklopropil- vagy ciklopropil-metil-csoport;
- R² jelentése metil-, etil-, propil-, izopropil-, szek-butí-, metoxi-, etoxicsóport vagy halogénatom;
- R³ jelentése metil-, etil-, izopropil- vagy propilcsoport; és
- R⁴ jelentése hidrogénatom, metil-, etilcsoport, halogénatom vagy hidroxicsóport.

Az (I) általános képletű vegyületek még előnyösebb példái azok, amelyek képletében

- R¹ jelentése etil- vagy propilcsoport;
- R² jelentése metil-, etil-, izopropil-, metoxicsóport vagy klóratom;
- R³ jelentése metil-, etil- vagy propilcsoport; és
- R⁴ jelentése hidrogénatom, metilcsoport, fluor-, klóratom vagy hidroxicsóport.

A legelőnyösebb (I) általános képletű vegyület az, amelynek képletében

R^1 jelentése propilcsoport;

R^2 és R^3 jelentése metilcsoport;

R^4 jelentése hidrogénatom;

m értéke 2; és

n értéke 1;

azaz a 3-butiril-4-(2-metil-anilino)-8-[2-(metil-szulfinil)-etoxi]-kinolin.

A találmánynak egy további részét alkotják a gyógyászati felhasználásra szolgáló (I) általános képletű vegyületek.

Előállítás

A találmány magában foglalja az (I) általános képletű vegyületek előállítási eljárásait is. Az ilyen vegyületeket a következő módon állíthatjuk elő.

(A) Egy (II) általános képletű vegyületet – amelynek képletében R^2 és R^4 jelentése a fentiekben meghatározott – egy (III) általános képletű vegyülettel – amelynek képletében R^1 és R^3 jelentése, valamint m és n értéke a fentiekben meghatározott, és X jelentése kilépőcsoport, például halogénatom, tozil-oxi- vagy mezil-oxi-csoport – reagáltatunk.

A (III) általános képletű vegyületek újak és ugyancsak a találmány tárgyát képezik.

A reakciót oldószerrel vagy anélkül hajtjuk végre. Amennyiben oldószert használunk, az oldószer előnyösen acetonitril, tetrahidrofurán, toluol vagy N,N-dimetil-formamid.

Ha a reakciót oldószer alkalmazásával végezzük, a reakció-hőmérséklet szokásosan körülbelül 20 °C és körülbelül az alkalmazott oldószer forráspontja közötti értékű, még előnyösebben körülbelül 20 °C és körülbelül 110 °C közötti értékű. A reakcióidő körülbelül egy óra és körülbelül 24 óra közötti hosszúságú.

Amennyiben a reakciót oldószer nélkül hajtjuk végre, a reakció-hőmérséklet általában körülbelül 30 °C és körülbelül 170 °C közötti értékű. A reakcióidő szokásosan 15 perc és körülbelül 2 óra közötti hosszúságú.

(B) Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése, valamint m értéke az előbbi (A) eljárásváltozatban meghatározott, és n értéke 1 vagy 2, úgy állíthatjuk elő, hogy egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése, valamint m értéke az előbbi (A) eljárásváltozatban meghatározott, és n értéke 0, oxidálunk.

Az oxidációt egy olyan oxidálószer alkalmazásával hajthatjuk végre, amilyenek például a következők: nátrium-hipoklorit, salétromsav, hidrogén-peroxid (adott esetben vanádiumvegyületek jelenlétében), persavak, perészterek, ózon, dinitrogén-tetraoxid, jodozil-benzol, *N*-halogén-szukcinimid, 1-klór-benzotriazol, terc-butil-hipoklorit, diaza-biciklo[2.2.2]oktán-bróm-komplex, nátrium-perjodát (NaIO_4), szelén(IV)-oxid, mangán(IV)-oxid, krómsav, cérium-ammónium-nitrát $[\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6]$, bróm, klór, valamint szulfonil-klorid (SO_2Cl_2). Az oxidációt oldószerben, például halogénezett szénhidrogénekben, alkoholok-

ban, éterekben vagy ketonokban hajtjuk végre.

Az oxidációt elvégezhetjük enzimes úton, amelynek során egy oxidáló enzimet alkalmazunk, vagy mikrobás úton is, amikor egy alkalmas mikroorganizmust használunk fel.

A (II) általános képletű vegyületek kereskedelmi forgalomban beszerezhetők, illetve ismert eljárásokkal előállíthatók.

A (III) általános képletű vegyületeket ismert eljárások alkalmazásával, illetve az alábbi példák szerint állíthatjuk elő.

Felhasználás

A találmány további tárgyát egy fentiekben meghatározott vegyületnek egy gyomorsav-szekréció gátlására vagy gastrointestinalis gyulladásos betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására történő alkalmazása képezi.

Közelebbről a találmány szerinti vegyületek emlősökben, köztük emberekben felhasználhatók gastrointestinalis gyulladásos betegségek, valamint gyomorsavval kapcsolatos betegségek, például gastritis, gyomorfekély, nyombélfekély, refluxoesophagitis és Zollinger-Ellison-szindróma megelőzésére és kezelésére.

Ezen túlmenően a találmány szerinti vegyületek felhasználhatók más, olyan gastrointestinalis rendellenességek kezelésére is, ahol a gyomorsav-szekréció csökkentése a kívánatos, például a gastrinomás betegekben, illetve az akut felső gastrointestinalis vérzésben szenvedő betegekben. A vegyületeket a sav belégzésének és a stresszes fekély kialakulásának a megelőzésére

intenzív ellátásra szoruló, illetve pre- vagy posztoperatív állapotban lévő betegekben is alkalmazhatjuk.

Gyógyszerkészítmények

A találmány tárgyát képezik az olyan gyógyszerkészítmények is, amelyek hatóanyagként legalább egy találmány szerinti vegyületet tartalmaznak, illetve ennek egy sóját tartalmazzák.

A találmány szerinti vegyületeket készítmények formájában más hatóanyagokkal együtt is felhasználhatjuk, például a humán gyomornyálkahártya *Helicobacter pylori* által okozott fertőzésével összefüggő állapotok kezelésére vagy megelőzésére. Az ilyen más hatóanyagok például a következők lehetnek:

mikrobaellenes szerek, különösen

β -laktám antibiotikumok, például amoxicillin, ampicillin, cephalothin, cefaclor vagy cefixime; vagy

makrolidek, például erythromycin vagy clarithromycin; vagy

tetracyclinek, például tetracycline vagy doxycycline; vagy

aminoglikozidok, például gentamycin, kanamycin vagy amikacin; vagy

kinolonok, például norfloxacin, ciprofloxacin vagy enoxacin; vagy

egyebek, például metronidazole, nitrofurantoin vagy chloramphenicol; vagy

bizmutsókat, például bizmut-szubcitrátot, bizmut-szubszalicilátot, bizmut-szubkarbonátot, bizmut-szubnitrátot vagy bizmut-

-szubgallátot tartalmazó preparátumok.

A klinikai alkalmazáshoz a találmány szerinti vegyületeket orális, rectalis, parenteralis vagy módon történő beadásra szolgáló gyógyszerkészítményekké formáljuk. A gyógyszerkészítmények a találmány szerinti vegyületeket szokásosan egy vagy több gyógyszerészetileg elfogadható összetevővel együtt tartalmazzák. A hordozó szilárd, félszilárd vagy folyékony hígítószer, illetve kapszula lehet. Ezek a gyógyszerkészítmények is a találmány részét képezik. Szokásosan a készítmények 0,1-95 tömeg% mennyiségben tartalmazzák a hatóanyagot, a parenteralis beadásra szolgáló kompozíciók 0,2-20 tömeg%, míg az orális beadásra szolgáló készítmények 1-50 tömeg% hatóanyagot tartalmaznak.

Az olyan gyógyszerkészítmények előállítása során, amelyek orális beadásra alkalmas dózisegységek formájában tartalmazzanak egy találmány szerinti vegyületet, úgy járunk el, hogy a vegyületet összekeverjük egy szilárd, elporított vivőanyaggal, például laktózzal, szacharózzal, szorbittal, mannittal, keményítővel, amilopektinnel, cellulózszármazékokkal, zselatinnal vagy más alkalmas hordozóval, szétesést elősegítő szerekkel, valamint egy kenőanyaggal (lubrikánssal), például magnézium-sztearáttal, kalcium-sztearáttal, nátrium-sztearil-fumaráttal és polietilén-glikol viaszokkal, majd az így nyert keveréket granulákká dolgozzuk fel vagy tabletákká préseljük.

A lágy zselatinkapszulák előállítása esetén a hatóanyagot összekeverhetjük például egy növényi olajjal, zsírral vagy más, a lágy zselatinkapszulák számára alkalmas vivőanyaggal.

A kemény zselatinkapszulák granulák formájában tartalmazhatják a hatóanyagot. A kemény zselatinkapszulák a hatóanyaggal együtt szilárd, elporított hordozót is tartalmazhatnak, például laktózt, szacharózt, szorbitot, mannitot, burgonyakeményítőt, amilopektint, cellulózszármazékokat vagy zselatint.

A rectalis felhasználásra alkalmas dózisegységek például (i) olyan kúpok formájában állíthatók elő, amelyek a hatóanyagot egy neutrális zsírral összekevert állapotban tartalmazzák. Ebbe a körbe tartoznak (ii) a hatóanyag és egy növényi olaj, paraffinolaj vagy más, a rectalis zselatinkapszulák számára alkalmas vivőanyag keverékét tartalmazó rectalis zselatinkapszulák is. A rectalis felhasználásra alkalmas dózisegységeket előállíthatjuk (iii) előre elkészített microenema (beöntés) készítmény formájában, illetve (iv) olyan száraz microenema készítmény formájában, amelyből egy alkalmas oldószerrel közvetlenül a beadást megelőzően lehet kialakítani a felhasználásra alkalmas készítményformát.

Az orális beadásra alkalmas folyékony készítményeket például szirupok, szuszpenziók vagy oldatok formájában állíthatjuk elő, amelyek cukor vagy cukoralkoholok, valamint etanol, víz, glicerín, propilénglikol és/vagy polietilénglikol keverékeiben 0,2 tömeg% és 20 tömeg% közötti mennyiségben tartalmazzák a hatóanyagot. Az ilyen folyékony készítmények kívánság szerint például színezőanyagokat, ízesítőanyagokat, szacharint és (karboxi-metil)-cellulózt vagy más sűrítőszereket is tartalmazhatnak. Az orális beadásra szolgáló folyékony készítményeket is előállíthatjuk olyan száraz por formájában, amelyből egy alkal-

mas oldószerrel közvetlenül a beadást megelőzően lehet kialakítani a felhasználásra alkalmas készítményformát.

A parenteralis alkalmazásra szolgáló oldatokat a találmány szerinti egyedi enantiomer vegyület gyógyszerészetileg elfogadható oldószerekkel készített oldatainak formájában állíthatjuk elő. Ezek az oldatok a hatóanyagot előnyösen 0,1 tömeg% és 10 tömeg% közötti koncentrációban tartalmazzák. Az oldatok stabilizálószereket és/vagy pufferanyagokat is tartalmazhatnak. Előnyösen különböző méretű egységdózis-ampullákba vagy -fiolákba csomagoljuk az oldatokat. A parenteralis beadásra szolgáló oldatokat is előállíthatjuk olyan száraz por készítményformában, amelyből egy alkalmas oldószerrel közvetlenül a beadást megelőzően lehet kialakítani a felhasználásra alkalmas készítményformát.

A hatóanyag jellegzetes napi dózisának nagysága különféle tényezők függvénye, így befolyásolja az adott beteg egyéni igénye, a beadási mód és a betegség jellege. Orális és parenteralis beadás esetén a hatóanyag napi adagja általában 5 mg és 1000 mg közötti értékű.

PÉLDÁK

1. A TALÁLMÁNY SZERINTI VEGYÜLETEK ELŐÁLLÍTÁSA

1. példa

A 3-butiril-4-(2-metil-anilino)-8-[2-(metil-tio)-etoxi]-kinolin

előállítása

0,67 g (2,1 mmol) 3-butiril-4-klór-8-[2-(metil-tio)-etoxi]-kinolin és 0,24 g (2,3 mmol) o-toluidin acetonitriles keve-

rékét 55 °C hőmérsékletre melegítettük, majd 3,5 órán keresztül kevertettük. Az oldószert lepároltuk, a maradékot megosztottuk metilén-diklorid és telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot diizopropil-éter alatt eldörzsöltük. A kicsapódott terméket kiszűrtük és diizopropil-éterrel mostuk. A címvegyületet 0,55 g mennyiségben (66 %-os kitermeléssel) nyertük.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (t, 3H), 1,84 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,10 (m, 4H), 4,34 (t, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,95-7,15 (m, 5H), 7,27 (d, 1H), 9,26 (s, 1H), 11,84 (s, 1H).

2. példa

A 3-butiril-4-(2-metil-anilino)-8-[2-(metil-szulfonil)-etoxi]- -kinolin előállítás

0,15 g (0,38 mmol) 3-butiril-4-(2-metil-anilino)-8-[2-(metil-tio)-etoxi]-kinolint feloldottunk 3 ml metilén-dikloridban, majd az oldatot -20 °C hőmérsékletre hűtöttük. Cseppenként hozzáadtuk 0,089 g (0,36 mmol) 71 %-os *m*-klór-perbenzoesav 1 ml metilén-dikloriddal készített oldatát. A reakciókeverék hőmérsékletét hagytuk szobahőmérsékletre emelkedni, majd az oldatot 15 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. A reakciókeveréket telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot kromatografáltuk, amelynek során eluensként 10:1 térfogatarányú metilén-diklorid/metanol

oldószerelegyet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 0,064 g mennyiségben (41 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,04 (t, 3H), 1,82 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,08 (t, 2H), 3,21 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 4,62 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,94-7,16 (m, 5H), 7,28 (d, 1H), 9,20 (s, 1H), 11,82 (s, 1H).

3. példa

A 3-butiril-4-(2-metil-anilino)-8-[2-(metil-szulfonil)-etoxi]- -kinolin előállítása

0,037 g (0,092 mmol) 3-butiril-4-(2-metil-anilino)-8-[2-(metil-tio)-etoxi]-kinolint feloldottunk 1,5 ml metilén-dikloridban, majd az oldatot $-20\text{ }^\circ\text{C}$ hőmérsékletre hűtöttük. Cseppenként hozzáadtuk 0,047 g (0,19 mmol) 71 %-os *m*-klór-perbenzoesav 0,5 ml metilén-dikloriddal készített oldatát. A reakciókeverék hőmérsékletét hagytuk szobahőmérsékletre emelkedni, majd az oldatot 30 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. A reakciókeveréket telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot diizopropil-éter alatt eldörzsöltük és így a termék bekristályosodott. A szilárd anyagot kromatografáltuk, amelynek során eluensként előbb 1:1 térfogatarányú metilén-diklorid/etil-acetát oldószerelegyet, majd tiszta etil-acetátot alkalmaztunk. Ennek eredményeként 0,022 g mennyiségben (56 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1,07 (t, 3H), 1,84 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 3,10 (t, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,62 (t, 2H), 4,61

(t, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,94-7,17 (m, 5H), 7,28 (m, 1H), 9,15 (s, 1H), 11,86 (s, 1H).

4. példa

A 3-butiril-4-(2-izopropil-anilino)-8-[2-(metil-tio)-etoxi]- -kinolin előállítása

400 mg (1,23 mmol) 3-butiril-4-klór-8-[2-(metil-tio)-etoxi]-kinolin és 1,0 g (7,4 mmol) 2-izopropil-anilin keverékét 30 percen keresztül 150 hőmérsékleten melegítettük. A keveréket meghígítottuk kloroformmal, majd 2 M vizes sósavoldattal extraháltuk. A szerves fázist telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, majd vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 95:5 térfogatarányú metilén-diklorid/metanol oldószerkeletet alkalmaztunk. A kívánt terméket 340 mg mennyiségben (80,5 %-os kitermeléssel) nyertük.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,00 (t, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,2 (d, 3H), 1,75 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 3,1 (m, 3H), 3,2 (t, 2H), 4,3 (t, 2H), 6,8 (d, 1H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,4 (m, 2H), 9,4 (d, 1H).

5. példa

A 3-butiril-4-(2-izopropil-anilino)-8-[2-(metil-szulfinil)- -etoxi]-kinolin előállítása

0,22 g (0,52 mmol) 3-butiril-4-(2-izopropil-anilino)-8-[2-(metil-tio)-etoxi]-kinolint feloldottunk 15 ml metilén-dikloridban, majd az oldatot hozzáadtuk 0,093 g nátrium-hidrogén-

karbonát és 15 ml víz oldatához. Az így nyert keverékhez 4 °C hőmérsékleten cseppenként hozzáadtuk 0,12 g (0,50 mmol) 71 %-os *m*-klór-perbenzoesav 7 ml metilén-dikloriddal készített oldatát. Az oldatot egy órán keresztül ezen a hőmérsékleten kevertettük. A reakciókeveréket telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot kromatografáltuk, amelynek során eluensként 10:1 térfogatarányú metilén-diklorid/metanol oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 0,130 g mennyiségben (57 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,0 (t, 3H), 1,3 (m, 6H), 1,8 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 3,08 (t, 2H), 3,2 (m, 6H), 3,35 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 4,6 (m, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,86 (t, 1H), 7,05 (m, 3H), 7,2 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

6. példa

A 3-butiril-4-(2-izopropil-anilino)-8-[2-(metil-szulfonil)- -etoxi]-kinolin előállítása

0,22 g (0,52 mmol) 3-butiril-4-(2-izopropil-anilino)-8-[2-(metil-tio)-etoxi]-kinolint feloldottunk 15 ml metilén-dikloridnak és 0,186 g (2,2 mmol) nátrium-hidrogén-karbonát 15 ml vízzel készített oldatának a keverékében, majd az így nyert keveréket 4 °C hőmérsékletre hűtöttük. Cseppenként hozzáadtuk 0,24 g (1,0 mmol) 70 %-os *m*-klór-perbenzoesav 7 ml metilén-dikloriddal készített oldatát. A reakciókeveréket egy órán keresztül 4 °C hőmérsékleten kevertettük, majd szerves fázist

vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 90:10 térfogatarányú metilén-diklorid/metano oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 16 mg mennyiségben (6,8 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (t, 3H), 1,2 (m, 6H), 1,8 (m, 2H), 3,1 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,45 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 4,6 (m, 2H), 6,85 (d, 2H), 6,9-7,1 (m, 4H), 7,4 (d, 1H), 9,1 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

7. példa

A 3-propionil-4-(2-metil-anilino)-8-[2-(metil-tio)-etoxil]- -kinolin előállítása

0,60 g (1,9 mmol) 3-propionil-4-klór-8-[2-(metil-tio)-etoxil]-kinolin és 0,25 g (2,3 mmol) o-toluidin acetonitriles keverékét 55 °C hőmérsékletre melegítettük, majd 3,5 órán keresztül kevertettük. Az oldószert lepároltuk, a maradékot megosztottuk metilén-diklorid és 10 tömeg%-os, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 60:40 térfogatarányú metilén-diklorid/etil-acetát oldószerkeletet alkalmaztunk. A címvegyületet 0,45 g mennyiségben (61 %-os kitermeléssel) nyertük.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,26 (t, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,06 (t, 2H), 3,10 (q, 2H), 4,33 (t, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,96-7,12 (m, 5H), 7,25 (d, 1H), 9,26 (s, 1H), 11,78

(s, 1H).

8. példa

A 3-propionil-4-(2-metil-anilino)-8-[2-(metil-szulfinil)- -etoxi]-kinolin előállítása

0,10 g (0,26 mmol) 3-propionil-4-(2-metil-anilino)-8-[2-(metil-tio)-etoxi]-kinolint feloldottunk 5 ml metilén-dikloridban, majd hozzáadtuk 45 mg nátrium-hidrogén-karbonát 5 ml vízzel készített oldatát. Az oldatot 4 °C hőmérsékletre hűtöttük. Cseppenként hozzáadtuk 0,062 g (0,25 mmol) 71 %-os *m*-klór-perbenzoesav 5 ml metilén-dikloriddal készített oldatát. A reakciókeveréket egy órán keresztül 2-4 °C hőmérsékleten kevertettük, majd a szerves fázist telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk. A szerves réteget vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 90:10 térfogatarányú metilén-diklorid/etanol oldószerkeveréket alkalmaztunk. Ennek eredményeként 50 mg mennyiségben (48 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,26 (t, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,10-3,50 (m, 4H), 4,61 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,92-7,11 (m, 5H), 7,28 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 11,81 (s, 1H).

9. példa

A 3-propionil-4-(2-metil-anilino)-8-[2-(metil-szulfonil)- -etoxi]-kinolin előállítása

0,12 g (0,32 mmol) 3-propionil-4-(2-metil-anilino)-8-[2-

-(metil-tio)-etoxil-kinolint feloldottunk 5 ml metilén-dikloridban, majd hozzáadtuk 110 mg nátrium-hidrogén-karbonát 10 ml vízzel készített oldatát. Az oldatot 4 °C hőmérsékletre hűtöttük. Cseppenként hozzáadtuk 0,17 g (0,69 mmol) 71 %-os *m*-klór-perbenzoesav 5 ml metilén-dikloriddal készített oldatát. A reakciókeveréket egy órán keresztül 2-4 °C hőmérsékleten kevertettük, majd a szerves fázist telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk. A szerves réteget vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 50:50 térfogatarányú metilén-diklorid/etil-acetát oldószerkeveréket alkalmaztunk. Ennek eredményeként 0,060 g mennyiségben (45 %-os ki-termeléssel) nyertük a címvegyületet.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,26 (t, 3H), 2,34 (d, 3H), 3,15 (q, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,61 (t, 2H), 4,58 (t, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,95-7,11 (m, 5H), 7,26 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 11,81 (s, 1H).

10. példa

A 3-propionil-4-(2-etil-anilino)-8-[2-(metil-tio)-etoxil]- -kinolin előállítása

0,093 g (0,34 mmol) 3-propionil-4-klór-8-[2-(metil-tio)-etoxil]-kinolin, 0,048 g (0,39 mmol) 2-etil-anilin és 1 ml acetonitril keverékét 65 °C hőmérsékletre melegítettük, majd 4 órán keresztül kevertettük. Az oldószert lepároltuk és a maradékot megosztottuk metilén-diklorid és telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között. A szerves fázist vízmentes

nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként etil-acetátot alkalmaztunk. A kívánt terméket 40 mg mennyiségben (30 %-os kitermeléssel) nyertük.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,22-1,30 (m, 6H), 2,22 (s, 3H), 2,76 (q, 2H), 3,06 (t, 2H), 3,15 (q, 2H), 4,34 (t, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,91-7,06 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 9,21 (s, 1H), 11,83 (s, 1H).

11. és 12. példa

A 3-propionil-4-(2-etil-anilino)-8-[2-(metil-szulfinil)-etoxi]-kinolin (11. példa) és a 3-propionil-4-(2-etil-anilino)-8-[2-(metil-szulfonil)-etoxi]-kinolin (12. példa) előállítás

0,022 g (0,056 mmol) 3-propionil-4-(2-etil-anilino)-8-[2-(metil-tio)-etoxi]-kinolint feloldottunk 0,7 ml metilén-dikloridban, majd az oldathoz hozzáadtuk 12 mg nátrium-hidrogén-karbonát és 0,7 ml víz oldatát. Az így nyert keveréket 4 °C hőmérsékletre hűtöttük, majd cseppenként hozzáadtuk 0,017 g (0,07 mmol) 71 %-os *m*-klór-perbenzoesav 0,5 ml metilén-dikloriddal készített oldatát. Az oldatot egy órán keresztül 2-4 °C hőmérsékleten kevertettük. A szerves fázist telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk. A szerves réteget vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 90:10 térfogatarányú metilén-diklorid/metanol oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 8 mg mennyiségben (35 %-os kiter-

meléssel) nyertük a 11. példa szerinti vegyületet és 10 mg mennyiségben (42 %-os kitermeléssel) kaptuk a 12. példa szerinti terméket.

11. példa szerinti termék; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,25 (m, 6H), 2,73-2,81 (m, 5H), 3,15 (q, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,41-3,49 (m, 1H), 4,62 (m, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,93-7,19 (m, 5H), 7,31 (d, 1H), 9,19 (s, 1H), 11,88 (s, 1H).

12. példa szerinti termék; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,29 (m, 6H), 2,77 (q, 2H), 3,16 (q, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,61 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,94-7,20 (m, 5H), 7,31 (d, 1H), 9,14 (s, 1H), 11,90 (s, 1H).

13. példa

A 3-butiril-4-(4-fluor-2-metil-anilino)-8-[2-(metil-tio)- -etoxi]-kinolin előállítása

2,75 g (8,2 mmol) 3-butiril-4-klór-8-[2-(metil-tio)-etoxi]-kinolin, 1,34 g (10,7 mmol) 4-fluor-2-metil-anilin és 20 ml acetonitril keverékét 8 órán keresztül visszafolytatás mellett forraltuk. Az oldatot lehűtöttük, majd 1,52 g kikristályosodott terméket szűrtünk ki. A szűrletet bepároltuk és a maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 95:5 térfogatarányú metilén-diklorid/metanol oldószerkeletet alkalmaztunk. A kívánt terméket 0,4 g mennyiségben nyertük, azaz a címvegyületet összesen 1,92 g mennyiségben (57 %-os kitermeléssel) állítottuk elő.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (t, 3H), 1,85 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,05 (m, 4H), 4,35 (t, 2H), 6,75-

6,90 (m, 2H), 7,00 (m, 4H), 9,20 (s, 1H), 11,80 (s, 1H).

14. és 15. példa

A 3-butiril-4-(4-fluor-2-metil-anilino)-8-[2-(metil-szulfinil)-etoxi]-kinolin (14. példa) és a 3-butiril-4-(4-fluor-2-metil-anilino)-8-[2-(metil-szulfonil)-etoxi]-kinolin (15. példa)

előállítás

1,6 g (3,88 mmol) 3-butiril-4-(4-fluor-2-metil-anilino)-8-[2-(metil-tio)-etoxi]-kinolint feloldottunk 35 ml metilén-dikloridban, majd az oldathoz hozzáadtunk 36 ml 0,3 M vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot. Az így nyert keveréket 4 °C hőmérsékletre hűtöttük, majd cseppenként hozzáadtuk 1,22 g (5,04 mmol) 70 %-os *m*-klór-perbenzoesav 16 ml metilén-dikloriddal készített oldatát. Az oldatot egy órán keresztül 2-4 °C hőmérsékleten kevertettük. A szerves fázist 0,3 M vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk. A szerves réteget vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 95:5 térfogatarányú metilén-diklorid/metanol oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 1,55 g mennyiségben (93 %-os kitermeléssel) nyertük a 14. példa szerinti vegyületet és 0,31 g mennyiségben (18 %-os kitermeléssel) kaptuk a 15. példa szerinti terméket.

14. példa szerinti termék; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0,95 (t, 3H), 1,75 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 3,10 (m, 1H), 3,30-3,40 (m, 1H), 4,50 (m, 2H), 6,70 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,85-6,95 (m, 3H), 7,00 (m, 1H), 9,10 (s,

1H), 11,85 (s, 1H).

15. példa szerinti termék; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (t, 3H), 1,80 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 3,10 (t, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 4,60 (t, 2H), 6,75-6,80 (m, 1H), 6,85-6,90 (m, 1H), 6,95-7,05 (m, 4H), 9,15 (s, 1H), 11,85 (s, 1H).

16. példa

A 3-propionil-4-(2-izopropil-anilino)-8-[2-(metil-tio-etoxi)-kinolin előállítása

305 mg (1 mmol) 3-propionil-4-klór-8-[2-(metil-tio)-etoxi]-kinolin, 1 ml 2-izopropil-anilin és 25 ml acetonitril keverékét egy éjszakán át visszafolyatás mellett forraltuk. Az oldószeret lepároltuk, majd a maradékot megosztottuk metilén-diklorid és telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között. A szerves réteget vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 1:1 térfogatarányú metilén-diklorid/etil-acetát oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 30 mg mennyiségben (8 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,3 (m, 9H), 2,25 (s, 3H), 3,05 (t, 2H), 3,15 (q, 2H), 3,4 (m, 1H), 4,3 (t, 2H), 6,8 (d, 1H), 7,0 (m, 4H), 7,2 (t, 1H), 7,4 (d, 1H), 9,2 (s, 1H).

17. példa

A 3-butiril-4-(2-etil-anilino)-8-[2-(metil-tio-etoxi)-kinolin előállítása

3,69 g (9,84 mmol) 3-butiril-4-klór-8-[2-(metil-tio)-etoxi]-kinolin, 1,55 g (12,8 mmol) 2-etil-anilin és 20 ml acetonitril keverékét 6 órán keresztül visszafolyatás mellett forraltuk. Az oldatot bepároltuk. A maradék szilikagélen 97:3 térfogatarányú metilén-diklorid/metanol oldószerkeleggyel végzett kromatográfiája 2,79 g mennyiségben (69 %-os kitermeléssel) eredményezte a kívánt terméket.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,00 (t, 3H), 1,25 (t, 3H), 1,80 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 3,10 (m, 4H), 4,35 (t, 2H), 6,85 (m, 1H), 6,90-7,10 (m, 4H), 7,15 (t, 1H), 7,30 (m, 1H), 9,20 (s, 1H).

18. és 19. példa

A 3-butiril-4-(2-etil-anilino)-8-[2-(metil-szulfinil)-etoxi]-kinolin (18. példa) és a 3-butiril-4-(2-etil-anilino)-8-[2-(metil-szulfonil)-etoxi]-kinolin (19. példa) előállítása

1,98 g (4,85 mmol) 3-butiril-4-(2-etil-anilino)-8-[2-(metil-tio)-etoxi]-kinolint feloldottunk 40 ml metilén-dikloridban, majd az oldathoz hozzáadtunk 45 ml 0,3 M vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot. Az így nyert keveréket 4 °C hőmérsékletre hűtöttük, majd cseppenként hozzáadtuk 1,54 g (6,31 mmol) 70 %-os *m*-klór-perbenzoesav 20 ml metilén-dikloriddal készített oldatát. Az oldatot egy órán keresztül 2-4 °C hőmérsékleten kevertettük. A szerves fázist 0,3 M vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk. A szerves réteget vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 97:3 tér-

fogatarányú metilén-diklorid/metanol oldószerkelegyet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 0,62 g mennyiségben (30 %-os kitermeléssel) nyertük a 18. példa szerinti vegyületet és 0,39 g mennyiségben (18 %-os kitermeléssel) kaptuk a 19. példa szerinti terméket.

18. példa szerinti termék; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (t, 3H), 1,30 (t, 3H), 1,85 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 3,05 (t, 2H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,40-3,50 (m, 1H), 4,65 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 6,90-7,00 (m, 1H), 7,05-7,10 (m, 3H), 7,15 (t, 1H), 7,30 (m, 1H), 9,20 (s, 1H), 11,95 (s, 1H).

19. példa szerinti termék; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (t, 3H), 1,30 (t, 3H), 1,85 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 3,10 (t, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), 4,60 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,95-7,10 (m, 4H), 7,20 (t, 1H), 7,30 (m, 1H), 9,10 (s, 1H).

20. példa

A 3-propionil-4-(2-metil-anilino)-8-[2-(propil-tio)-etoxi]- -kinolin előállítása

2,5 g (7,40 mmol) 3-propionil-4-klór-8-[2-(propil-tio)-etoxi]-kinolin, 0,95 g (8,86 mmol) o-toluidin és 10 ml acetonitril keverékét 2 órán keresztül visszafolyatás mellett forraltuk. Az oldószeret lepároltuk és a maradékot megosztottuk metilén-diklorid és 10 tömeg%-os vizes nátrium-karbonát-oldat között. A szerves réteget vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A nyers terméket oszlopkromatográfiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 80:20 térfogatarányú metilén-diklorid/etil-acetát oldószerkelegyet alkalmaztunk.

A címvegyületet 1,8 g mennyiségben (60 %-os kitermeléssel) nyertük.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,00 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,66 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,62 (t, 2H), 3,09 (t, 2H), 3,14 (q, 2H), 4,32 (t, 2H), 6,80-7,25 (m, 7H), 9,22 (s, 1H), 11,76 (s, 1H).

21. példa

A 3-propionil-4-(2-metil-anilino)-8-[2-(propil-szulfinil)- -etoxi]-kinolin előállítása

0,5 g (1,22 mmol) 3-propionil-4-(2-metil-anilino)-8-[2-(propil-tio)-etoxi]-kinolint feloldottunk 10 ml metilén-dikloridban, majd hozzáadtuk 250 mg (3,0 mmol) nátrium-hidrogén-karbonát 10 ml vízzel készített oldatát. Az oldatot 2-4 °C hőmérsékletre hűtöttük. Körülbelül 10 perc alatt cseppenként hozzáadtuk 295 mg (1,20 mmol) 70 %-os *m*-klór-perbenzoesav 10 ml metilén-dikloriddal készített oldatát. A reakciókeveréket hagytuk szobahőmérsékletre melegedni, majd a keveréket 30 percen keresztül ezen a hőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot oszlopkromatografiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 90:10 térfogatarányú metilén-diklorid/etanol oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 380 mg mennyiségben (73 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,11 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,87 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,89 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 3H),

3,40 (m, 1H), 4,63 (q, 2H), 6,90-7,40 (m, 7H), 9,19 (s, 1H), 11,85 (s, 1H).

22. példa

A 3-propionil-4-(2-metil-anilino)-8-[2-(propil-szulfonil)- -etoxi]-kinolin előállítása

500 mg (1,22 mmol) 3-propionil-4-(2-metil-anilino)-8-[2-(propil-tio)-etoxi]-kinolint feloldottunk 10 ml metilén-dikloridban, majd hozzáadtuk 500 mg (5,95 mmol) nátrium-hidrogén-karbonát 10 ml vízzel készített oldatát. A keveréket 2-4 °C hőmérsékletre hűtöttük. Cseppenként hozzáadtuk 600 mg (2,43 mmol) 70 %-os *m*-klór-perbenzoesav 10 ml metilén-dikloriddal készített oldatát. A reakciókeveréket hagytuk szobahőmérsékletre melegedni, majd a keveréket 30 percen keresztül ezen a hőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a metilén-dikloridos réteget elkülönítettük és vízzel mostuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A nyers terméket oszlopkromatografiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 50:50 térfogatarányú metilén-diklorid/etil-acetát oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 340 mg mennyiségben (63 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,13 (t, 3H), 1,27 (t, 3H), 1,96 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 3,16 (q, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 4,58 (t, 2H), 6,85-7,25 (m, 7H), 9,12 (s, 1H), 11,81 (s, 1H).

23. példa

A 3-propionil-4-(2-metil-anilino)-8-[3-(propil-tio)-propoxi]- -kinolin előállítása

2,0 g (5,7 mmol) 3-propionil-4-klór-8-[3-(propil-tio)-propoxi]-kinolin, 0,7 g (6,5 mmol) o-toluidin és 10 ml acetonitril keverékét 2 órán keresztül visszafolyatás mellett forraltuk. Az oldószeret lepároltuk, majd a maradékot megosztottuk metilén-diklorid és 10 tömeg%-os, vizes nátrium-karbonát-oldat között. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot oszlopkromatográfiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 70:30 térfogatarányú metilén-diklorid/etil-acetát oldószerkeletet alkalmaztunk. A címvegyületet 1,3 g mennyiségben (54 %-os kitermeléssel) nyertük.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0,94 (t, 3H), 1,26 (t, 3H), 1,57 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,49 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 3,15 (q, 2H), 4,27 (t, 2H), 6,83-7,23 (m, 7H), 9,22 (s, 1H), 11,73 (s, 1H).

24. példa

A 3-propionil-4-(2-metil-anilino)-8-[3-(propil-szulfonil)- -propoxi]-kinolin előállítása

200 mg (0,47 mmol) 3-propionil-4-(2-metil-anilino)-8-[3-(propil-tio)-propoxi]-kinolint feloldottunk 5 ml metilén-dikloridban, majd hozzáadtuk 80 mg (0,95 mmol) nátrium-hidrogén-karbonát 5 ml vízzel készített oldatát. Az oldatot 2-4 °C hőmérsékletre hűtöttük. Körülbelül 10 perc alatt cseppenként hozzáadtuk 115 mg (0,47 mmol) 70 %-os m-klór-perbenzoesav 5 ml me-

tilén-dikloriddal készített oldatát. A reakciókeveréket hagytuk felmelegedni, majd 30 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. A metilén-dikloridos réteget elkülönítettük és vízzel mostuk. Ezt követően a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A nyers terméket oszlopkromatográfiás úton tisztítottuk, amelynek során eluensként 95:5 térfogatarányú metilén-diklorid/etanol oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 160 mg mennyiségben (77 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,06 (t, 3H), 1,27 (t, 3H), 1,79 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,49 (m, 2H), 2,60-2,80 (m, 3H), 2,93 (m, 1H), 3,17 (q, 2H), 4,34 (m, 2H), 6,85-7,30 (m, 7H), 9,26 (s, 1H), 12,01 (s, 1H).

25. példa

A 3-propionil-4-(2-metil-anilino)-8-[3-(propil-szulfonil)- -propoxi]-kinolin előállítás

200 mg (0,47 mmol) 3-propionil-4-(2-metil-anilino)-8-[3-(propil-tio)-propoxi]-kinolint feloldottunk 5 ml metilén-dikloridban, majd hozzáadtuk 160 mg (1,90 mmol) nátrium-hidrogén-karbonát 5 ml vízzel készített oldatát. A keveréket 2-4 °C hőmérsékletre hűtöttük. Körülbelül 5 perc alatt cseppenként hozzáadtuk 230 mg (0,94 mmol) 70 %-os *m*-klór-perbenzoesav 5 ml metilén-dikloriddal készített oldatát. A reakciókeveréket hagytuk felmelegedni, majd 30 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. A metilén-dikloridos réteget elkülönítettük és vízzel mostuk. Ezt követően a szerves fázist vízmentes nátrium-

-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A nyers terméket szilikagél-oszlopkromatográfiával tisztítottuk, amelynek során eluensként 50:50 térfogatarányú metilén-diklorid/etil-acetát oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 110 mg mennyiségben (51 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,06 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,88 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,97 (t, 2H), 3,16 (q, 2H), 3,32 (t, 2H), 4,35 (t, 2H), 6,85-7,30 (m, 7H), 9,19 (s, 1H), 11,78 (s, 1H).

26. példa

A 3-butiril-4-(4-hidroxi-2-metil-anilino)-8-[2-(metil-tio)- -etoxi-kinolin előállítás

2,48 g (6,63 mmol) 3-butiril-4-klór-8-[2-(metil-tio)-etoxil]-kinolin, 1,06 g (8,62 mmol) 4-hidroxi-2-metil-anilin és 20 ml acetonitril keverékét 8 órán keresztül visszafolyatás mellett forraltuk. A reakciókeveréket bepároltuk, majd a maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 95:5 térfogatarányú metilén-diklorid/metanol oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 1,22 g mennyiségben (45 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (t, 3H), 1,80 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 3,00-3,10 (m, 4H), 4,30 (m, 2H), 6,55 (m, 1H), 6,75-6,85 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 7,00-7,10 (m, 1H), 9,15 (s, 1H).

27. és 28. példa

A 3-butiril-4-(4-hidroxi-2-metil-anilino)-8-[2-(metil-szulfinil)-etoxi]-kinolin (27. példa) és a 3-butiril-4-(4-hidroxi-2-metil-anilino)-8-[2-(metil-szulfonil)-etoxi]-kinolin (28. példa) előállítása

1,06 g (2,59 mmol) 3-butiril-4-(4-hidroxi-2-metil-anilino)-8-[2-(metil-tio)-etoxi]-kinolint feloldottunk 25 ml metilén-dikloridban, majd az oldathoz hozzáadtunk 24 ml 0,3 M vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot. Az így nyert keveréket 4 °C hőmérsékletre hűtöttük, majd cseppenként hozzáadtuk 0,82 g (3,37 mmol) 70 %-os *m*-klór-perbenzoesav 15 ml metilén-dikloriddal készített oldatát. Az oldatot 90 percen keresztül 2-4 °C hőmérsékleten kevertettük. A szerves fázist 0,3 M vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk. Ezt követően a szerves réteget vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 1:1 térfogatarányú etil-acetát/metilén-diklorid oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 0,4 g mennyiségben (35 %-os kitermeléssel) nyertük a 27. példa szerinti vegyületet. Ezt követően az elúciót 9:1 térfogatarányú metilén-diklorid/metanol oldószerkelettel folytatva 0,52 g mennyiségben (47 %-os kitermeléssel) kaptuk a 28. példa szerinti terméket.

27. példa szerinti termék; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (t, 3H), 1,80 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,05 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,40-3,50 (m, 1H), 4,55 (m, 2H), 6,55-6,60 (m, 1H), 6,75-6,80 (m, 2H), 6,90-6,95 (m, 1H), 7,00-7,10

(m, 2H), 9,15 (s, 1H).

28. példa szerinti termék; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (t, 3H), 1,80 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 3,05 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 4,55 (m, 2H), 6,55-6,60 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,80-6,85 (m, 1H), 6,95-7,05 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 9,10 (s, 1H).

29. példa

A 3-butiril-4-(2-klór-anilino)-8-[2-(metil-tio)-etoxi]-kinolin előállítása

0,8 g (2,5 mmol) 3-butiril-4-klór-8-[2-(metil-tio)-etoxi]-kinolin, 0,47 g (3,7 mmol) 2-klór-anilin és 12 ml toluol keverékét 90 °C hőmérsékletre melegítettük, majd 3 órán keresztül kevertettük. Ezt követően a keveréket lehűtöttük, majd metiléndikloridot és vizet adtunk hozzá. Az így nyert keveréket telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítettük. A szerves réteget vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot diizopropil-éter alatt eldörzsöltük, és így 0,84 g mennyiségben (81 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (t, 3H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 3,10-3,15 (m, 4H), 4,35-4,40 (m, 2H), 6,80-6,90 (m, 1H), 7,05-7,15 (m, 5H), 7,45-7,50 (m, 1H), 9,30 (s, 1H), 11,55 (s, 1H).

30. példaA 3-butiril-4-(2-klór-anilino)-8-[2-(metil-szulfinil)-etoxi]-
-kinolin előállítása

0,34 g (0,82 mmol) 3-butiril-4-(2-klór-anilino)-8-[2-(metil-tio)-etoxi]-kinolint feloldottunk 4 ml metilén-dikloridban. Az oldathoz hozzáadtunk 2 ml vizet és 1,37 ml 5 %-os vizes nátrium-hipoklorit-oldatot, majd a keveréket 2 órán keresztül kevertettük. Ezt követően további 0,5 ml nátrium-hipoklorit-oldatot adtunk a keverékhez, majd újabb 2 órán át folytattuk a keverést. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot etil-acetát és diizopropil-éter elegyből kristályosítottuk. Ennek eredményeként a címvegyületet 0,25 mennyiségben (71 %-os kitermeléssel) nyertük.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (t, 3H), 1,75-1,90 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 3,10 (t, 2H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,45-3,55 (m, 1H), 4,60-4,70 (m, 2H), 6,80-6,90 (m, 1H), 7,00-7,20 (m, 5H), 7,40-7,50 (m, 1H), 9,30 (s, 1H), 11,60 (s, 1H).

31. példaA 3-butiril-4-(2-klór-anilino)-8-[2-(metil-szulfonil)-etoxi]-
-kinolin előállítása

0,4 g (0,96 mmol) 3-butiril-4-(2-klór-anilino)-8-[2-(metil-tio)-etoxi]-kinolint feloldottunk 5 ml metilén-dikloridban, majd az oldathoz hozzáadtunk 5 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot, és a keveréket 4 °C hőmérsékletre hűtöttük. Cseppenként hozzáadtuk 0,48 g (1,97 mmol) 70 %-os *m*-klór-perbenzoesav 5 ml metilén-dikloriddal készített oldatát.

A reakciókeveréket egy órán keresztül 4 °C hőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a szerves réteget telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot diizopropil-éter alatt eldörzsöltük, és így 0,28 g mennyiségben (65 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (t, 3H), 1,75-1,90 (m, 2H), 3,10 (t, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,60-3,70 (m, 2H), 4,60-4,70 (m, 2H), 6,85-6,90 (m, 1H), 7,00-7,20 (m, 5H), 7,45-7,50 (m, 1H), 9,20 (s, 1H), 11,65 (s, 1H).

32. példa

A 3-butiril-4-(2-metoxi-anilino)-8-[2-(metil-tio)-etoxi]- -kinolin előállítása

0,8 g (2,5 mmol) 3-butiril-4-klór-8-[2-(metil-tio)-etoxi]-kinolin, 0,45 g (3,7 mmol) 2-metoxi-anilin és 12 ml toluol keverékét 90 °C hőmérsékletre melegítettük, majd 3 órán keresztül kevertettük. Ezt követően a keveréket lehűtöttük szobahőmérsékletre, majd metilén-dikloridot és vizet adtunk hozzá. Az így nyert keveréket telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítettük. A szerves réteget vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot diizopropil-éter alatt eldörzsöltük, és így 0,80 g mennyiségben (77 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (t, 3H), 1,75-1,90 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 3,05-3,15 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 4,35-4,40 (m, 2H), 6,75-6,85 (m, 1H), 6,90-7,15 (m, 5H), 7,25-7,30 (m,

1H), 9,25 (s, 1H), 11,55 (s, 1H).

33. példa

A 3-butiril-4-(2-metoxi-anilino)-8-[2-(metil-szulfinil)-etoxi]- -kinolin előállítása

0,35 g (0,85 mmol) 3-butiril-4-(2-metoxi-anilino)-8-[2-(metil-tio)-etoxi]-kinolint feloldottunk 4 ml metilén-dikloridban. Az oldathoz hozzáadtunk 2 ml vizet és 1,42 ml 5 %-os vizes nátrium-hipoklorit-oldatot, majd a keveréket 2 órán keresztül kevertettük. Ezt követően további 0,5 ml nátrium-hipoklorit-oldatot adtunk a keverékhez, majd újabb 2 órán át folytattuk a keverést. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot etil-acetát és diizopropil-éter elegyéből kristályosítottuk. Ennek eredményeként a címvegyületet 0,32 mennyiségben (88 %-os kitermeléssel) nyertük.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (t, 3H), 1,75-1,90 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 3,05-3,10 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,45-3,55 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,60-4,70 (m, 2H), 6,80-6,90 (m, 1H), 6,90-7,20 (m, 5H), 7,30-7,35 (m, 1H), 9,20 (s, 1H), 11,60 (s, 1H).

34. példa

A 3-butiril-4-(2-metoxi-anilino)-8-[2-(metil-szulfonil)-etoxi]- -kinolin előállítása

0,35 g (0,85 mmol) 3-butiril-4-(2-metoxi-anilino)-8-[2-(metil-tio)-etoxi]-kinolint feloldottunk 5 ml metilén-diklo-

ridban, majd az oldathoz hozzáadtunk 5 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot, és a keveréket 4 °C hőmérsékletre hűtöttük. Cseppenként hozzáadtuk 0,43 g (1,74 mmol) 70 %-os *m*-klór-perbenzoesav 5 ml metilén-dikloriddal készített oldatát. A reakciókeveréket egy órán keresztül 4 °C hőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a szerves réteget telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot diizopropil-éter alatt eldörzsöltük, és így 0,28 g mennyiségben (65 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,05 (t, 3H), 1,75-1,90 (m, 2H), 3,05-3,10 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,60-3,70 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,60-4,65 (m, 2H), 6,80-6,85 (m, 1H), 6,90-7,20 (m, 5H), 7,30-7,35 (m, 1H), 9,15 (s, 1H), 11,60 (s, 1H).

35. példa

A 3-butiril-4-(2,4-dimetil-anilino)-8-[2-(metil-tio)-etoxi]- -kinolin előállítása

0,8 g (2,5 mmol) 3-butiril-4-klór-8-[2-(metil-tio)-etoxi]-kinolin, 0,45 g (3,7 mmol) 2,4-dimetil-anilin és 12 ml toluol keverékét 90 °C hőmérsékletre melegítettük, majd 3 órán keresztül kevertettük. Ezt követően a keveréket lehűtöttük szobahőmérsékletre, majd metilén-dikloridot és vizet adtunk hozzá. Az így nyert keveréket telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítettük. A szerves réteget vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot diizopropil-éter alatt eldörzsöltük, és így 0,77 g mennyiségben (75

%-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (t, 3H), 1,75-1,90 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,05-3,15 (m, 4H), 4,30-4,40 (m, 2H), 6,80-6,85 (m, 1H), 6,90-7,10 (m, 5H), 9,20 (s, 1H), 11,85 (s, 1H).

36. példa

A 3-butil-4-(2,4-dimetil-anilino)-8-[2-(metil-szulfinil)- -etoxi]-kinolin előállítása

0,34 g (0,83 mmol) 3-butil-4-(2,4-dimetil-anilino)-8-[2-(metil-tio)-etoxi]-kinolint feloldottunk 4 ml metilén-dikloridban. Az oldathoz hozzáadtunk 2 ml vizet és 1,39 ml 5 %-os vizes nátrium-hipoklorit-oldatot, majd a keveréket 2 órán keresztül kevertettük. Ezt követően további 0,5 ml nátrium-hipoklorit-oldatot adtunk a keverékhez, majd újabb 2 órán át folytattuk a keverést. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot diizopropil-éter alatt eldörzsöltük. Ennek eredményeként a címvegyületet 0,32 mennyiségben (91 %-os kitermeléssel) nyertük.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (t, 3H), 1,75-1,90 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,05-3,15 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,40-3,55 (m, 1H), 4,60-4,65 (m, 2H), 6,80-6,85 (m, 1H), 6,90-7,15 (m, 5H), 9,15 (s, 1H), 11,85 (s, 1H).

37. példaA 3-butiril-4-(2,4-dimetil-anilino)-8-[2-(metil-szulfonil)-
-etoxi]-kinolin előállítása

0,33 g (0,85 mmol) 3-butiril-4-(2,4-dimetil-anilino)-8-[2-(metil-tio)-etoxi]-kinolint feloldottunk 5 ml metilén-dikloridban, majd az oldathoz hozzáadtunk 5 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot, és a keveréket 4 °C hőmérsékletre hűtöttük. Cseppenként hozzáadtuk 0,40 g (1,66 mmol) 70 %-os *m*-klór-perbenzoesav 5 ml metilén-dikloriddal készített oldatát. A reakciókeveréket egy órán keresztül 4 °C hőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a szerves réteget telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot diizopropil-éter alatt eldörzsöltük, és így egy kristályos terméket nyertünk, amit 90:10 térfogatarányú metilén-diklorid/metanol eluens alkalmazásával szilikagélen kromatografáltunk. Ennek eredményeként 0,17 g mennyiségben (48 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt vegyületet.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (t, 3H), 1,75-1,90 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,05-3,15 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,60-3,65 (m, 2H), 4,60-4,65 (m, 2H), 6,80-6,85 (m, 1H), 6,90-7,15 (m, 5H), 9,10 (s, 1H), 11,90 (s, 1H).

38. példaA 3-butiril-4-(2,6-dimetil-anilino)-8-[2-(metil-tio)-etoxi]-
-kinolin előállítása

0,8 g (2,5 mmol) 3-butiril-4-klór-8-[2-(metil-tio)-etoxi]-

-kinolin, 0,45 g (3,7 mmol) 2,6-dimetil-anilin és 12 ml toluol keverékét 90 °C hőmérsékletre melegítettük, majd 3 órán keresztül kevertettük. Ezt követően a keveréket lehűtöttük szobahőmérsékletre, majd metilén-dikloridot és vizet adtunk hozzá. Az így nyert keveréket telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítettük. A szerves réteget vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként etil-acetátot alkalmaztunk. Ennek eredményeként 0,7 g mennyiségben (68 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt vegyületet.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (t, 3H), 1,75-1,90 (m, 2H), 2,10 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 3,05-3,15 (m, 4H), 4,30-4,35 (m, 2H), 6,85-7,20 (m, 6H), 9,20 (s, 1H), 12,25 (s, 1H).

39. példa

A 3-butiril-4-(2,6-dimetil-anilino)-8-[2-(metil-szulfonil)-etoxi]-kinolin előállítás

0,33 g (0,81 mmol) 3-butiril-4-(2,6-dimetil-anilino)-8-[2-(metil-tio)-etoxi]-kinolint feloldottunk 4 ml metilén-dikloridban. Az oldathoz hozzáadtunk 2 ml vizet és 1,7 ml 5 %-os vizes nátrium-hipoklorit-oldatot, majd a keveréket 3 órán keresztül kevertettük. Ezt követően a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot diizopropil-éter alatt eldörzsöltük. Ennek eredményeként a címvegyületet 0,20 mennyiségben (58 %-os kitermeléssel) állítottuk elő.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (t, 3H), 1,80-1,90 (m,

2H), 2,10 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,10-3,15 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,40-3,55 (m, 1H), 4,55-4,65 (m, 2H), 6,85-6,95 (m, 2H), 7,05-7,25 (m, 4H), 9,20 (s, 1H), 12,25 (s, 1H).

40. példa

A 3-butiril-4-(2,6-dimetil-anilino)-8-[2-(metil-szulfonil)- -etoxi]-kinolin előállítása

0,36 g (0,88 mmol) 3-butiril-4-(2,6-dimetil-anilino)-8-[2-(metil-tio)-etoxi]-kinolint feloldottunk 5 ml metilén-dikloridban, majd az oldathoz hozzáadtunk 5 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot, és a keveréket 4 °C hőmérsékletre hűtöttük. Cseppenként hozzáadtuk 0,42 g (1,76 mmol) 70 %-os m-klór-perbenzoesav 5 ml metilén-dikloriddal készített oldatát. A reakciókeveréket egy órán keresztül 4 °C hőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a szerves réteget telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot diizopropil-éter alatt eldörzsöltük, és így egy kristályos terméket nyertünk, amit 90:10 térfogatarányú metilén-diklorid/metanol eluens alkalmazásával szilikagélen kromatografáltunk. Ennek eredményeként 0,070 g mennyiségben (18 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,05 (t, 3H), 1,80-1,95 (m, 2H), 2,10 (s, 6H), 3,05-3,15 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,60-3,65 (m, 2H), 4,55-4,60 (m, 2H), 6,85-6,95 (m, 2H), 7,00-7,25 (m, 4H), 9,10 (s, 1H), 12,30 (s, 1H).

41. példaA 3-butiril-4-(6-klór-2-metil-anilino)-8-[2-(metil-tio)-etoxi]-
-kinolin előállítása

0,8 g (2,5 mmol) 3-butiril-4-klór-8-[2-(metil-tio)-etoxi]-kinolin, 0,52 g (3,7 mmol) 6-klór-2-metil-anilin és 12 ml toluol keverékét 90 °C hőmérsékletre melegítettük, majd 3 órán keresztül kevertettük. Ezt követően a keveréket lehűtöttük szobahőmérsékletre, majd metilén-dikloridot és vizet adtunk hozzá. Az így nyert keveréket telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítettük. A szerves réteget vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként etil-acetátot alkalmaztunk. Ennek eredményeként 0,77 g mennyiségben (72 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt vegyületet.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (t, 3H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,05-3,15 (m, 4H), 4,30-4,40 (m, 2H), 6,85-6,90 (m, 1H), 6,90-7,05 (m, 2H), 7,15-7,35 (m, 3H), 9,20 (s, 1H), 12,15 (s, 1H).

42. példaA 3-butiril-4-(6-klór-2-metil-anilino)-8-[2-(metil-szulfinil)-
-etoxi]-kinolin előállítása

0,35 g (0,82 mmol) 3-butiril-4-(6-klór-2-metil-anilino)-8-[2-(metil-tio)-etoxi]-kinolint feloldottunk 4 ml metilén-dikloridban. Az oldathoz hozzáadtunk 2 ml vizet és 1,7 ml 5 %-os vizes nátrium-hipoklorit-oldatot, majd a keveréket 3 órán keresztül kevertettük. Ezt követően a szerves fázist vízmentes

nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot etil-acetátból kristályosítottuk. Ennek eredményeként a címvegyületet 0,10 mennyiségben (27 %-os kitermeléssel) állítottuk elő.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (t, 3H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,10-3,15 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,40-3,55 (m, 1H), 4,55-4,70 (m, 2H), 6,85-7,00 (m, 2H), 7,05-7,10 (m, 1H), 7,15-7,35 (m, 3H), 9,20 (s, 1H), 12,20 (s, 1H).

43. példa

A 3-butiril-4-(6-klór-2-metil-anilino)-8-[2-(metil-szulfonil)-etoxi]-kinolin előállítása

0,34 g (0,79 mmol) 3-butiril-4-(6-klór-2-metil-anilino)-8-[2-(metil-tio)-etoxi]-kinolint feloldottunk 5 ml metilén-dikloridban, majd az oldathoz hozzáadtunk 5 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot, és a keveréket 4 °C hőmérsékletre hűtöttük. Cseppenként hozzáadtuk 0,38 g (1,58 mmol) 70 %-os *m*-klór-perbenzoesav 5 ml metilén-dikloriddal készített oldatát. A reakciókeveréket egy órán keresztül 4 °C hőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a szerves réteget telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot etil-acetátból kristályosítottuk. Ennek eredményeként 0,11 g mennyiségben (30 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (t, 3H), 1,80-1,95 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 3,05-3,15 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,60-3,70

(m, 2H), 4,55-4,65 (m, 2H), 6,90-7,05 (m, 3H), 7,15-7,25 (m, 2H), 7,30-7,35 (m, 1H), 9,15 (s, 1H), 12,20 (s, 1H).

44. példa

A 3-propionil-4-(2-metil-anilino)-8-[3-(metil-tio)-propoxi]- -kinolin előállítása

1,2 g (3,71 mmol) 3-propionil-4-klór-8-[2-(metil-tio)-propoxi]-kinolin, 0,795 g (7,42 mmol) o-toluidin és 18 ml acetonitril keverékét 100 percen keresztül visszafolyatás mellett forraltuk. Az oldószert lepároltuk, majd a maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítottuk, amelynek során eluensként 100:3 térfogatarányú metilén-diklorid/metanol oldószerkeletet alkalmaztunk. A címvegyületet 1,45 g mennyiségben (99 %-os ki-termeléssel) nyertük.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,3 (t, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,2-2,3 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,75 (t, 2H), 3,15 (q, 2H), 4,28 (t, 2H), 6,83-6,92 (m, 1H), 6,95-7,18 (m, 5H), 7,25-7,33 (m, 1H), 9,25 (s, 1H), 11,75 (s, 1H).

45. és 46. példa

A 3-propionil-4-(2-metil-anilino)-8-[3-(metil-szulfinil)- -propoxi]-kinolin (45. példa) és a 3-propionil-4-(2-metil- -anilino)-8-[3-(metil-szulfonil)-propoxi]-kinolin (46. példa) előállítása

1,03 g (2,611 mmol) 3-propionil-4-(2-metil-anilino)-8-[3-(metil-tio)-propoxi]-kinolint feloldottunk 30 ml metilén-dikloridban, majd hozzáadtunk 26 ml 0,3 M nátrium-hidrogén-karbo-

nát-oldatot. A keveréket 4 °C hőmérsékletre hűtöttük. Körülbelül 45 perc alatt cseppenként hozzáadtuk 0,895 g (3,66 mmol) 70,5 %-os *m*-klór-perbenzoesav 27 ml metilén-dikloriddal készített oldatát. A reakciókeveréket 30 percen keresztül 4 °C hőmérsékleten kevertettük, majd a szerves fázist elkülönítettük és 0,3 M vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk. A szerves réteget vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 100:3 és 100:6 térfogatarányú metilén-diklorid/metanol oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként a 45. példa szerinti vegyületet 0,48 g mennyiségben (45 %-os kitermeléssel), majd a 46. példa szerinti terméket 0,50 g mennyiségben (45 %-os kitermeléssel) nyertük.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1,26 (t, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,10-3,50 (m, 4H), 4,61 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,92-7,11 (m, 5H), 7,28 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 11,81 (s, 1H).

45. példa szerinti termék; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1,3 (t, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,44-2,55 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,9-3,02 (m, 1H), 3,08-3,23 (m, 3H), 4,28-4,4 (m, 2H), 6,85-6,92 (m, 1H), 6,95-7,18 (m, 5H), 7,25-7,34 (m, 1H), 9,25 (s, 1H), 11,8 (s, 1H).

46. példa szerinti vegyület; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1,28 (t, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,45-2,58 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 3,18 (q, 2H), 3,4 (t, 2H), 4,35 (t, 2H), 6,85-6,92 (m, 1H), 6,95-7,15 (m, 5H), 7,22-7,33 (m, 1H), 9,23 (s, 1H), 11,83 (s, 1H).

47. példaA 3-butiril-4-(2-klór-anilino)-8-[3-(metil-tio)-propoxi]-
-kinolin előállítása

0,95 g (2,8 mmol) 3-butiril-4-klór-8-[3-(metil-tio)-propoxi]-kinolin és 1,51 g (11,8 mmol) 2-klór-anilin toluolos keverékét 55 °C hőmérsékletre melegítettük, majd egy éjszakán keresztül kevertettük. Ezt követően az oldószert lepároltuk, majd a maradékot megosztottuk metilén-diklorid és telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között. A szerves réteget vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 95:5 térfogatarányú metilén-diklorid/metanol oldószerelegyet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 0,95 g mennyiségben (74 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0,95-1,05 (t, 3H), 1,75-1,85 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,20-2,30 (m, 2H), 2,70-2,80 (m, 2H), 3,0-3,10 (m, 2H), 4,20-4,30 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,95-7,10 (m, 5H), 7,40 (d, 1H), 9,20 (s, 1H), 11,6 (s, 1H).

48. példaA 3-butiril-4-(2-klór-anilino)-8-[3-(metil-szulfinil)-propoxi]-
-kinolin előállítása

0,31 g (0,72 mmol) 3-butiril-4-(2-klór-anilino)-8-[3-(metil-tio)-propoxi]-kinolint feloldottunk 10 ml metilén-dikloridban. Az oldathoz hozzáadtunk 2 ml vizet, valamint 1,5 ml 5 %-os nátrium-hipoklorit és 10 ml metilén-diklorid keverékét, majd az így nyert keveréket 4 órán keresztül szobahőmérsékleten ke-

vertettük. A szerves fázist elkülönítettük és bepároltuk. A maradékot kromatografáltuk, amelynek során eluensként 95:5 térfogatarányú metilén-diklorid/metanol oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként a címvegyületet 0,104 mennyiségben (32 %-os kitermeléssel) nyertük.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (t, 3H), 1,80-1,90 (m, 3H), 2,45-2,55 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,90-3,0 (m, 1H), 3,05-3,15 (m, 2H), 3,15-3,20 (m, 1H), 4,30-4,40 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,0-7,15 (m, 5H), 7,45 (d, 1H), 9,25 (s, 1H), 11,60 (s, 1H).

49. példa

A 3-butiril-4-(2-klór-anilino)-8-[3-(metil-szulfonil)-propoxi]-kinolin előállítása

0,31 g (0,72 mmol) 3-butiril-4-(2-klór-anilino)-8-[3-(metil-tio)-propoxi]-kinolint feloldottunk 5 ml metilén-dikloridban, majd az oldathoz hozzáadtuk 0,27 g (3,2 mmol) nátrium-hidrogén-karbonát 5 ml vízzel készített oldatát, és a keveréket 4 °C hőmérsékletre hűtöttük. Cseppenként hozzáadtuk 0,4 g (1,63 mmol) 70 %-os *m*-klór-perbenzoesav 10 ml metilén-dikloriddal készített oldatát. A reakciókeveréket egy órán keresztül 4 °C hőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a szerves réteget telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 95:5 térfogatarányú metilén-diklorid/metanol oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 69 mg mennyiségben (21 %-os

kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (t, 3H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,50-2,55 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,05-3,10 (m, 2H), 3,40-3,45 (m, 2H), 4,35-4,40 (m, 2H), 6,80-6,85 (m, 1H), 7,00-7,20 (m, 5H), 7,45-7,50 (m, 1H), 9,25 (s, 1H), 11,60 (s, 1H).

50. példa

A 3-butiril-4-(2-metil-anilino)-8-[3-(metil-tio)-propoxil]- -kinolin előállítása

0,95 g (2,97 mmol) 3-butiril-4-klór-8-[3-(metil-tio)-propoxil]-kinolin és 1,27 g (11,8 mmol) o-toluidin toluolos keverékét 55 °C hőmérsékletre melegítettük, majd egy éjszakán keresztül kevertettük. Ezt követően az oldószert lepároltuk, majd a maradékot megosztottuk metilén-diklorid és telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között. A szerves réteget vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 95:5 térfogatarányú metilén-diklorid/metanol oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 0,98 g mennyiségben (80,9 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (t, 3H), 1,75-1,80 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,25-2,30 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,75-2,80 (m, 2H), 3,05-3,10 (m, 2H), 4,25-4,30 (m, 2H), 7,85-7,90 (d, 1H), 6,95-7,15 (m, 5H), 7,25 (d, 1H), 9,20 (s, 1H), 11,75 (s, 1H).

51. példa

A 3-butiril-4-(2-metil-anilino)-8-[3-(metil-szulfinil)- -propoxi]-kinolin előállítása

0,33 g (0,8 mmol) 3-butiril-4-(2-metil-anilino)-8-[3-(metil-tio)-propoxi]-kinolint feloldottunk 15 ml metilén-dikloridban. Az oldathoz hozzáadtunk 5 ml vizet, valamint 1,5 ml (1,09 mmol) 5 %-os nátrium-hipoklorit és 10 ml metilén-diklorid keverékét, majd az így nyert keveréket 4 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. A szerves fázist elkülönítettük és bepároltuk. A maradékot kromatografáltuk, amelynek során eluensként 95:5 térfogatarányú metilén-diklorid/metanol oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként a címvegyületet 0,18 g mennyiségben (53 %-os kitermeléssel) nyertük.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1,05 (t, 3H), 1,75-1,85 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,40-2,50 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,90-3,15 (m, 4H), 4,25-4,40 (m, 2H), 6,85-6,90 (m, 1H), 6,95-7,15 (m, 5H), 7,25-7,30 (m, 1H), 9,20 (s, 1H), 11,90 (s, 1H).

52. példa

A 3-butiril-4-(2-metil-anilino)-8-[3-(metil-szulfonil)- -propoxi]-kinolin előállítása

0,33 g (0,81 mmol) 3-butiril-4-(2-metil-anilino)-8-[3-(metil-tio)-propoxi]-kinolint feloldottunk 5 ml metilén-dikloridban, majd az oldathoz hozzáadtuk 0,27 g (3,2 mmol) nátrium-hidrogén-karbonát 5 ml vízzel készített oldatát, és a keveréket 4 °C hőmérsékletre hűtöttük. Cseppenként hozzáadtuk 0,4 g (1,63 mmol) 70 %-os *m*-klór-perbenzoesav 10 ml metilén-dikloriddal ké-

szített oldatát. A reakciókeveréket egy órán keresztül 4 °C hőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a szerves réteget telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 95:5 térfogatarányú metilén-diklorid/metanol oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 99 mg mennyiségben (28 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (t, 3H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,50-2,55 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,10-3,15 (m, 2H), 3,35-3,45 (m, 2H), 4,35-4,40 (m, 2H), 6,85-6,90 (m, 1H), 6,95-7,15 (m, 5H), 7,25-7,30 (m, 1H), 9,20 (s, 1H), 11,85 (s, 1H).

53. példa

A 3-butiril-4-(2-metoxi-anilino)-8-[3-(metil-tio)-propoxil]- -kinolin előállítása

0,95 g (2,97 mmol) 3-butiril-4-klór-8-[3-(metil-tio)-propoxil]-kinolin és 1,46 g (11,8 mmol) o-anizidin toluolos keverékét 55 °C hőmérsékletre melegítettük, majd egy éjszakán keresztül kevertettük. Ezt követően az oldószerrel bepároltuk, majd a maradékot megosztottuk metilén-diklorid és telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között. A szerves réteget vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 95:5 térfogatarányú metilén-diklorid/metanol oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 0,90 g mennyiségben (71

%-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (t, 3H), 1,75-1,90 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,25-2,35 (m, 2H), 2,75-2,80 (m, 2H), 3,05-3,10 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,25-4,35 (m, 2H), 6,75-6,85 (m, 1H), 6,90-7,20 (m, 5H), 7,25-7,30 (m, 1H), 9,20 (s, 1H), 11,65 (s, 1H).

54. példa

A 3-butiril-4-(2-metoxi-anilino)-8-[3-(metil-szulfinil)- -propoxil]-kinolin előállítása

0,30 g (0,70 mmol) 3-butiril-4-(2-metoxi-anilino)-8-[3-(metil-tio)-propoxil]-kinolint feloldottunk 10 ml metilén-dikloridban. Az oldathoz hozzáadtunk 5 ml vizet, valamint 1,5 ml (1,09 mmol) 5 %-os nátrium-hipoklorit és 10 ml metilén-diklorid keverékét, majd az így nyert keveréket 4 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. A szerves fázist elkülönítettük és bepároltuk. A maradékot kromatografáltuk, amelynek során eluensként 95:5 térfogatarányú metilén-diklorid/metanol oldószer-elegyet alkalmaztunk. Ennek eredményeként a címvegyületet 14 mg mennyiségben (4,6 %-os kitermeléssel) nyertük.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1,0 (t, 3H), 1,75-1,85 (m, 2H), 2,45-2,55 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 3,05-3,10 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 4,30 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 6,80-7,20 (m, 6H), 7,30 (m, 1H), 9,20 (s, 1H), 11,6 (s, 1H).

55. példa

A 3-butiril-4-(2-metoxi-anilino)-8-[3-(metil-szulfonil)- -propoxil]-kinolin előállítása

0,30 g (0,71 mmol) 3-butiril-4-(2-metoxi-anilino)-8-[3-(metil-tio)-propoxil]-kinolint feloldottunk 5 ml metilén-dikloridban, majd az oldathoz hozzáadtuk 0,27 g (3,2 mmol) nátrium-hidrogén-karbonát 5 ml vízzel készített oldatát, és a keveréket 4 °C hőmérsékletre hűtöttük. Cseppenként hozzáadtuk 0,4 g (1,63 mmol) 70 %-os *m*-klór-perbenzoesav 10 ml metilén-dikloriddal készített oldatát. A reakciókeveréket egy órán keresztül 4 °C hőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a szerves réteget telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mostuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. A maradékot szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 95:5 térfogatarányú metilén-diklorid/metanol oldószerkeletet alkalmaztunk. Ennek eredményeként 41 mg mennyiségben (13 %-os kitermeléssel) nyertük a kívánt terméket.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1,05 (t, 3H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,50-2,55 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,05-3,10 (m, 2H), 3,40-3,45 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,35-4,40 (m, 2H), 6,80-7,15 (m, 6H), 7,30-7,35 (m, 1H), 9,20 (s, 1H), 11,60 (s, 1H).

56. példa

A 3-butiril-4-(2-metil-anilino)-8-[2-(metil-szulfinil)-etoxi]- -kinolin rezolválása

9,3 g (0,023 mol) 3-butiril-4-(2-metil-anilino)-8-[2-(metil-szulfinil)-etoxi]-kinolin, 3,45 g (0,023 mol) D-(-)-borkő-

sav és 180 ml metanol keverékét refluxhőmérsékletre melegítettük. Az oldatot hagytuk szobahőmérsékletre hűlni, majd 60 órán keresztül kevertettük. A csapadékot kiszűrtük és összesen 20 ml metanollal mostuk. A tartarátsót 6,1 g mennyiségben nyertük (a szűrletet az 57. példában használtuk fel). Ezt a vegyületet metanolból háromszor átkristályosítottuk, és így 3,05 g, 1,30 g és végül 1,05 g 57. példa szerinti tartarátsót nyertünk. A sót metilén-diklorid és víz keverékében telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítettük. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd az oldószert lepároltuk. A maradékot diizopropil-éter alatt eldörzsölve 0,7 g mennyiségben kaptuk a tiszta enantiomert.

57. példa

A 3-butiril-4-(2-metil-anilino)-8-[2-(metil-szulfenil)-etoxi]- -kinolin rezolválása

Az 56. példa első kristályosításának szűrletét bepároltuk. A sót metilén-diklorid és víz keverékében telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítettük. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd az oldószert lepároltuk. Maradékként 4,6 g (0,011 mol) szilárd anyagot nyertünk, amelyet 1,68 g (0,011 mol) borkósavval együtt feloldottunk 110 ml meleg metanolban. Az oldatot hagytuk szobahőmérsékletre hűlni, majd 72 órán keresztül kevertettük. A csapadékot kiszűrtük és összesen 11 ml metanollal mostuk. A tartarátsót 1,5 g mennyiségben nyertük. Ezt a vegyületet metanolból átkristályosítottuk, és így 1,05 g 57. példa szerinti tartarát-

sót nyertünk. A sót metilén-diklorid és víz keverékében telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítettük. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd az oldószert lepároltuk. A maradékot diizopropil-éter alatt eldörzsölve 0,7 g mennyiségben kaptuk a tiszta enantiomert.

Az enantiomereket egy $250 \times 4,6$ mm belső átmérőjű Chiralpak AD kolonnán (Daciel, Japán) a következő paraméterek alkalmazása mellett választottuk el:

82:18:2:0,1 térfogatarányú hexán/2-propanol/acetonitril/dietil-amin;

hőmérséklet: $35\text{ }^{\circ}\text{C}$;

áramlási sebesség: 0,8 ml/perc.

Az 56. példa szerinti enantiomer retenciós ideje: 14,5 perc.

Az 57. példa szerinti enantiomer retenciós ideje: 18,4 perc.

1. táblázat

Az előállítási példákban szereplő találmány szerinti vegyületek
összefoglalása

Példa	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	n
1.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-H	2	0
2.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-H	2	1
3.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-H	2	2
4.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	2	0
5.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	2	1
6.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	2	2
7.	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-H	2	0
8.	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-H	2	1
9.	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-H	2	2
10.	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-H	2	0
11.	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-H	2	1
12.	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-H	2	2
13.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	4-F	2	0
14.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	4-F	2	1
15.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	4-F	2	2
16.	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	2	0
17.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-H	2	0
18.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-H	2	1
19.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-H	2	2
20.	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-H	2	0
21.	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-H	2	1

Példa	R^1	R^2	R^3	R^4	m	n
22.	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$	2	2
23.	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$	3	0
24.	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$	3	1
25.	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{H}$	3	2
26.	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	4-OH	2	0
27.	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	4-OH	2	1
28.	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	4-OH	2	2
29.	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{Cl}$	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$	2	0
30.	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{Cl}$	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$	2	1
31.	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{Cl}$	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$	2	2
32.	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$	2	0
33.	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$	2	1
34.	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$	2	2
35.	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	4- CH_3	2	0
36.	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	4- CH_3	2	1
37.	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	4- CH_3	2	2
38.	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	6- CH_3	2	0
39.	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	6- CH_3	2	1
40.	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	6- CH_3	2	2
41.	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	6- Cl	2	0
42.	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	6- Cl	2	1
43.	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	6- Cl	2	2
44.	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$	3	0
45.	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$	3	1
46.	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$	3	2

Példa	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	n
47.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-Cl	-CH ₃	-H	3	0
48.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-Cl	-CH ₃	-H	3	1
49.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-Cl	-CH ₃	-H	3	2
50.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-H	3	0
51.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-H	3	1
52.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-H	3	2
53.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-H	3	0
54.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-H	3	1
55.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-H	3	2

2. AZ INTERMEDIEREK ELŐÁLLÍTÁSA

A következő példák a találmány szerinti vegyületek előállításában felhasználható köztitermékek előállítását mutatják be.

I. példa

A 2-[2-(metil-tio)-etoxi]-nitro-benzol előállítása

18,0 g (0,16 mol) 2-(metil-tio)-klorid, 20,8 g (0,15 mol) o-nitro-fenol, 24,7 g (0,18 mol) kálium-karbonát és acetonitril keverékét 24 órán keresztül visszafolyatás mellett forraltuk. A reakciókeveréket leszűrtük, majd az oldószert lepároltuk. A maradékot feloldottuk metilén-dikloridban. Az így nyert oldatot egyszer vízzel és kétszer telített, vizes nátrium-karbonát-oldattal mostuk. A szerves réteget vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és az oldószert lepároltuk. A címvegyületet

olajos maradék formájában és 20,2 g mennyiségben (63 %-os ki-termeléssel) nyertük.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2,21 (s, 3H), 2,90 (t, 2H), 4,27 (t, 2H), 7,04 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,79 (m, 1H).

II. példa

A 2-[2-(metil-tio)-etoxi]-anilin előállítása

18,1 g (0,085 mol) 2-[2-(metil-tio)-etoxi]-nitro-benzol, 72,4 ml tömény sósav és 36 ml etil-alkohol keverékéhez hozzáad-tuk 57,9 g (0,26 mol) ón(II)-klorid-víz (1/2) és 90 ml etil-al-kohol keverékét. A reakciókeveréket 24 órán keresztül szobahő-mérsékleten kevertettük. Ezt követően 270 ml 6 M nátrium-hid-roxid-oldatot adtunk a reakciókeverékhez. A keveréket háromszor 400 ml metilén-dikloriddal extraháltuk, a szerves fázist víz-mentes nátrium-szulfát felett szárítottuk és bepároltuk. Ennek eredményeként a címvegyületet 14,8 g mennyiségben (95 %-os ki-termeléssel) nyertük.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2,28 (s, 3H), 2,90 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,83 (széles szignál, 2H), 6,66-6,83 (m, 4H).

III. példa

Az etil-2-butiril-3-{2-[2-(metil-tio)-etoxi]-anilino}-akrilát előállítása

1,6 g (8,7 mmol) 2-[2-(metil-tio)-etoxi]-anilin, 1,38 g (8,7 mmol) etil-butiril-acetát (etil-3-oxo-hexanoát) és 1,30 g (8,8 mmol) keverékét egy órán keresztül 120 °C hőmérsékleten melegítettük és az etil-alkoholt kidesztilláltuk. Ezt követően



a reakciókeveréket szobahőmérsékletre hűtöttük. A metil-alkohol alatt végzett eldörzsölés szilárd anyag formájában és 1,08 g mennyiségben (35 %-os kitermeléssel) eredményezte a kívánt vegyületet.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0,96 (t, 3H), 1,33 (t, 3H), 1,68 (m, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,92 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 4,25 (m, 4H), 6,9-7,3 (m, 4H), 8,5 (d, 1H), 12,81 (d, 1H).

IV. példa

A 3-butiril-8-[2-(metil-tio)-etoxi]-4(1H)-kinolon előállítása

Refluxáló difenil-éterhez 1,07 g (3,04 mmol) etil-2-butiril-3-{2-[2-(metil-tio)-etoxi]-anilino}-akrilát adtunk. A keveréket 50 percen keresztül visszafolyatás mellett forraltuk. Ezt követően a reakciókeveréket szobahőmérsékletre hűtöttük, majd 70 ml petrolétert adtunk hozzá. A csapadékot kiszűrtük, és így 0,8 g mennyiségben (85 %-os kitermeléssel) nyertük a címvegyületet.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1,02 (t, 3H), 1,75 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 4,36 (t, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,40 (széles szignál, 1H).

V. példa

A 3-butiril-4-klór-8-[2-(metil-tio)-etoxi]-kinolon előállítása

0,8 g (2,8 mmol) 3-butiril-8-[2-(metil-tio)-etoxi]-4(1H)-kinolon és 10 ml foszforil(V)-klorid keverékét egy órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a foszfo-

ril(V)-klorid feleslegét lepároltuk. A maradékot megosztottuk víz és metilén-diklorid között. A pH értékét nátrium-hidrogén-karbonáttal 8-ra állítottuk be. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd az oldószert lepároltuk. A kívánt vegyületet 0,57 g mennyiségben (68 %-os kitermeléssel) nyertük.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0,97 (t, 3H), 1,86 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 4,38 (t, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,84 (s, 1H).

VI. példa

A 3-propionil-4-klór-8-[2-(metil-tio)-etoxil]-kinolin

előállítás

A címvegyületet az V. példa szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő. Hozam: 0,6 g (75 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,26 (t, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,01-3,07 (m, 4H), 4,39 (t, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,84 (s, 1H).

VII. példa

A 3-propionil-4-klór-8-[2-(propil-tio)-etoxil]-kinolin

előállítás

A 3-propionil-4-klór-8-[2-(propil-tio)-etoxil]-kinolint az V. példa szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő. Hozam: 2,5 g (88 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0,97 (t, 3H), 1,23 (t, 3H), 1,62 (m, 2H), 2,61 (t, 2H), 3,00-3,09 (m, 4H), 4,36 (t, 2H),

7,15 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,85 (s, 1H).

VIII. példa

A 3-propionil-4-klór-8-[3-(propil-tio)-propoxi]-kinolin

előállítás

A 3-propionil-4-klór-8-[3-(propil-tio)-propoxi]-kinolint az V. példa szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő. Hozam: 5,5 g (87 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0,90 (t, 3H), 1,20 (t, 3H), 1,54 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,44 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 3,00 (q, 2H), 4,30 (t, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,83 (s, 1H).

IX. példa

A 3-butiril-4-klór-8-[3-(metil-tio)-propoxi]-kinolin

előállítás

A címvegyületet az V. példa szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő. Hozam: 2,9 g (91 %) (hidrokloridsó formájában).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1,02 (t, 3H), 1,8 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,90 (t, 2H), 3,10 (t, 2H), 4,50 (t, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,90-7,95 (m, 1H), 8,30-8,50 (m, 1H), 9,48 (s, 1H).

X. példa

A 3-propionil-4-klór-8-[3-(metil-tio)-propoxi]-kinolin

előállítás

A címvegyületet az V. példa szerinti eljárásnak megfelelően állítottuk elő. Hozam: 3,95 g (96 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,28 (t, 3H), 2,1 (s, 3H), 2,3 (q, 2H), 2,8 (t, 2H), 3,08 (q, 2H), 4,38 (t, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,6 (t, 1H), 7,9 (d, 1H), 8,9 (s, 1H).

3. A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSA

A következő példák az olyan gyógyszerkészítmények előállítását és összetételét mutatják be, amelyek hatóanyagként egy találmány szerinti vegyületet tartalmaznak.

A. készítmény: Szirup

Egy, a hatóanyagot 1 vegyes% koncentrációban tartalmazó szirupot például a következő összetevőkből állíthatunk elő:

2. példa szerinti vegyület	1,0 g
cukor (por)	30,0 g
szacharin	0,6 g
glicerín	5,0 g
ízesítőszer	0,05 g
96 %-os etanol	5,0 g
desztillált víz: q.s. 100 ml végtérfogathoz	

A cukrot és a szacharint feloldjuk 60 g meleg vízben. Lehűlés után a cukoroldatban feloldjuk a savaddíciós sót, majd hozzáadjuk a glicerint és az ízesítőszernek az etanollal készített oldatát. A keveréket vízzel 100 ml végtérfogatra hígít-

juk.

B. készítmény: Tabletta

Egy 50 mg hatóanyagot tartalmazó tablettát például a következő összetevőkből állíthatunk elő:

I.	2. példa szerinti vegyület	500 g
	laktóz	700 g
	metil-cellulóz	6 g
	térhálósított poli(vinil-pirrolidon)	50 g
	magnézium-sztearát	15 g
	nátrium-karbonát	6 g
	desztillált víz	q.s.
II.	(hidroxi-propil)-metil-cellulóz	36 g
	polietilén-glikol	9 g
	titán(IV)-oxid festék	4 g
	tisztított víz	313 g

I. Az elporított, 2. példa szerinti vegyületet összekeverjük a laktózzal, majd a metil-cellulóz és a nátrium-karbonát vizes oldatával granuláljuk. A nedves anyagot átpréseljük egy szitán, majd a granulátumot kemencében szárítjuk. Szárítás után a granulátumot összekeverjük a poli(vinil-pirrolidon)-nal és a magnézium-sztearáttal. A száraz keveréket tablettázógépben, 7 mm-es átmérőjű nyomófejek alkalmazásával 10 000 darab olyan tablettamaggá préseljük, amelyek mindegyike a hatóanyag 50 milli-grammnyi mennyiségét tartalmazza.

II. A (hidroxi-propil)-metil-cellulózt és a polietilén-glikolt feloldjuk a tisztított vízben. Az oldatban eldiszpergáljuk a titán(IV)-oxidot, majd a keveréket egy Accela Cota[®], Manesty bevonóberendezésben rápermetezzük az I. lépésben előállított tablettákra. Az így nyert tabletták mindegyikének a végső tömege 130 mg.

C. készítmény: Intravénás beadásra alkalmas oldat

Egy milliliterenként 4 mg hatóanyagot tartalmazó, intravénás beadásra szolgáló parenteralis készítményt például a következő összetevők alkalmazásával állíthatunk elő:

2. példa szerinti vegyület	4 g
injekciós polietilén-glikol 400	400 g
dinátrium-hidrogén-foszfát	q.s.
steril víz 1000 ml-es végtérfogatra	

A 2. példa szerinti vegyületet feloldjuk a polietilén-glikol 400-ban, majd hozzáadunk 550 ml vizet. Az oldat pH-jának értékét dinátrium-hidrogén-foszfát-oldat hozzáadásával 7,4-re állítjuk be, majd vízzel 1000 ml végtérfogatra hígítjuk a keveréket. Az oldatot 0,22 μ m-es szűrőn átszűrjük és azonnal 10 ml-es steril ampullákba töltjük. Az ampullákat lezárjuk.

4. BIOLÓGIAI VIZSGÁLATOK

A. Az izolált nyúlgyomormirigyek savszekréciójára gyakorolt *in vitro* gátló hatást Berglindh módszere szerint mértük

[Berglindh et al., Acta Physiol. Scand., 97, 401-414 (1976)]. Az 1-12. példa szerinti vegyületek 0,5 és 6,0 μM közötti IC_{50} értékkel rendelkeztek. A 13-57. példa szerinti vegyületek IC_{50} értéke 0,75 és 14 μM közötti nagyságú volt.

B. A savszekrécióra tudatuknál lévő nőtény patkányokban *in vivo* kifejtett gátló hatást a következő eljárás szerint mértük.

A kísérletekben Sprague-Dawly törzsbe tartozó nőtény patkányokat alkalmaztunk. A gyomorszekrétumok összegyűjtése és a tesztvegyületek beadása érdekében kanülált fisztulákat helyeztünk el – az előbbi sorrendnek megfelelően – a gyomorban (lumenben), illetve a duodenum felső részében. A műtétet követően 14 napos gyógyulási időszakot iktattunk be, mielőtt a teszteket elvégeztük.

A szekréciós vizsgálatok előtt 20 órával megvontuk a táplálékot, de vizet továbbra is kaptak az állatok. A gyomorkanülön keresztül 37 °C hőmérsékletű csapvízzel többször átmostuk a gyomrot, majd szubkután 6 ml Ringer-glükóz-oldatot adtunk az állatnak. A savszekréciót pentagastrin (20 nmol/kg/óra) és carbachol (110 nmol/kg/óra) 3 órán keresztül tartó, 1,2 ml/óra sebességű szubkután infúziójával stimuláltuk, amelynek ideje alatt a gyomorszekrétumokat 30 perces frakciókba gyűjtöttük. A tesztvegyületeket és a vivőanyagokat a stimuláció megkezdése után 60 perccel 1,2 ml/óra mennyiségben intravénás vagy intra-duodenalis úton adtuk be. A gyomornedveket 0,1 M nátrium-hidroxid-oldattal pH 7,0 értékre titráltuk, majd a fogyott titrálószer térfogatának és koncentrációjának alapján kiszámoltuk a

termelt savmennyiséget.

További számításokat végeztünk 4-5 patkány esetén esetén nyert csoportátlagválaszok alapján. A tesztvegyületek vagy a vivőanyag beadása utáni időszakban termelődött sav mennyiségét töredék válaszokként fejeztük ki oly módon, hogy a beadást megelőző 30 perc alatt termelődött sav mennyiségét tekintettük 1,0-nek. A százalékos gátlást a tesztvegyület és a vivőanyag által kiváltott töredék válaszokból számítottuk ki. Az ED₅₀ értékeket a logaritmus dózis/válasz görbék interpolációjával nyertük, illetve olyan egy dózisos kísérletek során állapítottuk meg, amelyekben valamennyi dózis/válasz görbe esetén hasonló differenciálhányadost vettünk fel.

Az 1. táblázat 1-12. vegyülete 1,0 és 12 $\mu\text{mol/kg}$ értékű ED₅₀-nel rendelkezett. Az eredményeket a hatóanyag/vivőanyag beadását követő második óra alatti gyomorsav-szekréció alapján nyertük.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Egy (I) általános képletű vegyület –
amelynek képletében

R^1 jelentése

- (a) 1-6 szénatomos alkilcsoport,
- (b) 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy
- (c) (3-6 szénatomos cikloalkil)-(1-6 szénatomos alkilcsoport);

R^2 jelentése

- (a) hidrogénatom,
- (b) 1-6 szénatomos alkilcsoport,
- (c) 1-6 szénatomos alkoxics csoport, vagy
- (d) halogénatom;

R^3 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R^4 jelentése

- (a) hidrogénatom,
- (b) 1-4 szénatomos alkilcsoport,
- (c) halogénatom, vagy
- (d) hidroxics csoport;

m értéke 2 vagy 3; és

n értéke 0, 1 vagy 2 –

vagy egy gyógyszerészetileg elfogadható sója.

2. Egy 1. igénypont szerinti vegyület –
amelynek képletében

R^1 jelentése metil-, etil-, propil-, izopropil-, ciklopropil-
vagy ciklopropil-metil-csoport;

R^2 jelentése metil-, etil-, propil-, izopropil-, szek-butil-, metoxi-, etoxicsoport vagy halogénatom;

R^3 jelentése metil-, etil-, izopropil- vagy propilcsoport; és

R^4 jelentése hidrogénatom, metil-, etilcsoport, halogénatom vagy hidroxicsoport –

vagy egy gyógyszerészetileg elfogadható sója.

3. Egy 2. igénypont szerinti vegyület –
amelynek képletében

R^1 jelentése etil- vagy propilcsoport;

R^2 jelentése metil-, etil-, izopropil-, metoxicsoport vagy klóratom;

R^3 jelentése metil-, etil- vagy propilcsoport; és

R^4 jelentése hidrogénatom, metilcsoport, fluor-, klóratom vagy hidroxicsoport –

vagy egy gyógyszerészetileg elfogadható sója.

4. Egy 3. igénypont szerinti vegyület, amely a következő táblázatban felsorolt vegyületek egyike, vagy a vegyületnek egy gyógyszerészetileg elfogadható sója:

Példa	R^1	R^2	R^3	R^4	m	n
1.	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$	2	0
2.	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$	2	1
3.	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$	2	2
4.	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$	2	0
5.	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$	2	1
6.	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$	2	2

Péllda	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	n
7.	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-H	2	0
8.	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-H	2	1
9.	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-H	2	2
10.	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-H	2	0
11.	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-H	2	1
12.	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-H	2	2
13.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	4-F	2	0
14.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	4-F	2	1
15.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	4-F	2	2
16.	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	-H	2	0
17.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-H	2	0
18.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-H	2	1
19.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-H	2	2
20.	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-H	2	0
21.	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-H	2	1
22.	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-H	2	2
23.	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-H	3	0
24.	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-H	3	1
25.	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-H	3	2
26.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	4-OH	2	0
27.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	4-OH	2	1
28.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	4-OH	2	2
29.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-Cl	-CH ₃	-H	2	0
30.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-Cl	-CH ₃	-H	2	1
31.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-Cl	-CH ₃	-H	2	2

Példa	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	n
32.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-H	2	0
33.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-H	2	1
34.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-H	2	2
35.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	4-CH ₃	2	0
36.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	4-CH ₃	2	1
37.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	4-CH ₃	2	2
38.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	6-CH ₃	2	0
39.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	6-CH ₃	2	1
40.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	6-CH ₃	2	2
41.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	6-Cl	2	0
42.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	6-Cl	2	1
43.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	6-Cl	2	2
44.	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-H	3	0
45.	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-H	3	1
46.	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-H	3	2
47.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-Cl	-CH ₃	-H	3	0
48.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-Cl	-CH ₃	-H	3	1
49.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-Cl	-CH ₃	-H	3	2
50.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-H	3	0
51.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-H	3	1
52.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-H	3	2
53.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-H	3	0
54.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-H	3	1
55.	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-H	3	2

5. Az 1. igénypont szerinti 3-butiril-4-(2-metil-anilino)-8-[2-(metil-szulfenil)-etoxi]-kinolin vagy egy gyógyszerészetiileg elfogadható sója.

6. Eljárás egy, az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyület előállítására, **azzal jellemezve**, hogy

(a) egy (II) általános képletű vegyületet – amelynek képletében R^2 és R^4 jelentése az 1. igénypontban meghatározott – egy (III) általános képletű vegyülettel – amelynek képletében R^1 és R^3 jelentése, valamint m és n értéke az 1. igénypontban meghatározott, és X jelentése kilépőcsoport, például halogénatom, tozil-oxi- vagy mezil-oxi-csoport – reagáltatunk; vagy

(b) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése, valamint m értéke az 1. igénypontban meghatározott, és n értéke 1 vagy 2, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése, valamint m értéke az 1. igénypontban meghatározott, és n értéke 0, oxidálunk.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy az oxidációs lépést (i) egy oxidálószerrel hajtjuk végre, és az oxidációt oldószerben, például halogénezett szénhidrogénekben, alkoholokban, éterekben vagy ketonokban végezzük; vagy (ii) enzimikus úton hajtjuk végre, amelynek során egy oxidáló enzimet alkalmazunk; vagy (iii) egy alkalmas mikroorganizmus alkalmazásával mikrobás úton valósítjuk meg.

8. Egy, az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyület gyógyászati felhasználásra.

9. Egy, az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyület

gyomorsav-szekréció gátlásában és/vagy gastrointestinalis gyulladásos betegségek kezelésében történő felhasználásra.

10. Gyógyszerkészítmény, **azzal jellemezve**, hogy hatóanyagként egy, az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaz.

11. Egy, az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyület felhasználása gyomorsav-szekréció gátlására szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

12. Egy, az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyület felhasználása gastrointestinalis gyulladásos betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

13. Egy, az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyület felhasználása humán gyomornyálkahártya *Helicobacter pylori* fertőzésével együttjáró állapotok kezelésére vagy megelőzésére szolgáló olyan gyógyszerkészítmény előállítására, amelyben a vegyület egy vagy több mikrobaellenes szerrel kombinációban történő beadásra alkalmas formában van.

14. Gyógyszerkészítmény gyomorsav-szekréció gátlására, **azzal jellemezve**, hogy hatóanyagként egy, az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaz.

15. Gyógyszerkészítmény gastrointestinalis gyulladásos betegségek kezelésére, **azzal jellemezve**, hogy hatóanyagként egy, az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaz.

16. Gyógyszerkészítmény humán gyomornyálkahártya *Helicobacter pylori* fertőzésével együttjáró állapotok kezelésére vagy megelőzésére, **azzal jellemezve**, hogy hatóanyagként egy,

az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaz.

17. Egy (III) általános képletű vegyület, amelynek képletében

R^1 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R^3 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;

m értéke, 2 vagy 3;

n értéke 0, 1 vagy 2; és

X jelentése kilépőcsoport, például halogénatom, tozil-oxi- vagy mezil-oxi-csoport.

+ 1 lap rajz

U1

A meghatalmazott:

Reliczay László
Származékok fejlesztője
ZS 1000, K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda Kft.
H-1062 Budapest, Andrássy út 143.
Telefon: 34-249500, Fax: 34-243323

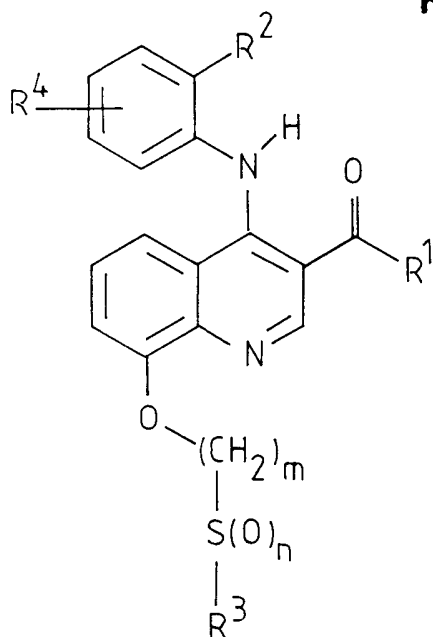
8522/48

11.06.1961. 61.369/BE
1/1

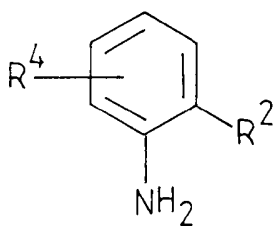
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

75122

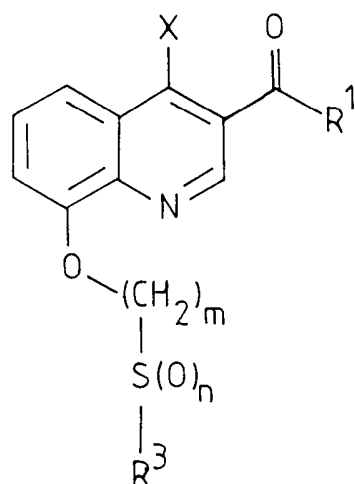
(I)



(II)



(III)



Belleza László
szabadalmi ügyvivő
az SZIG. Ért. Népzetkém.
Szabadalmi Iroda tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-990, fax: 34-24-323