

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

255880

(11)

(B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 15 08 86
(21) PV 6030-86.P

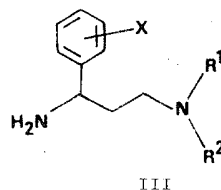
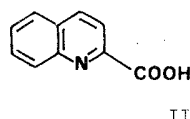
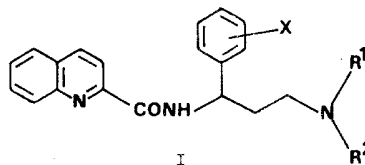
(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 215/48

(40) Zveřejněno 13 08 87
(45) Vydáno 16 01 89

(72) Autor vynálezu MITSUO MASAKI, CHIBA, HARUHIKO SHINOZAKI, MASARU SATOH, NAOYA MORITOH,
(73) Majitel patentu SAITAMA, KOICHI HASHIMOTO, TOKIO, TOSHIRO KAMISHIRO, SAITAMA (Japonsko)
NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD., TOKIO (Japonsko)

(54) Způsob přípravy chinaldinového derivátu

Nová sloučenina obecného vzorce I, kde R^1 a R^2 značí nezávisle na sobě C_1 - C_6 alkyl nebo tvoří dohromady spolu se sousedním atomem dusíku 5 až 7členný kruh a X značí vodík, C_1 - C_6 alkyl nebo C_1 - C_6 alkoxy, se připravuje reakcí chinaldinové kyseliny vzorce II nebo jejího reaktivního derivátu zvoleného ze skupiny, zahrnující halogenid kyseliny chinaldinové, smíšený anhydrid kyseliny chinaldinové a monokarboxylové kyseliny, anhydrid chinaldinové kyseliny a p-nitrofenylester chinaldinové kyseliny, se sloučeninou obecného vzorce III, kde R^1 , R^2 a X mají shora uvedený význam. Produkt se popřípadě převede na adiční sůl s kyselinou. Nová sloučenina má centrální relaxační účinek na svalstvo, zejména výrazný účinek na uvolnění ztuhlosti vyvolané ischemickou decerebrací.

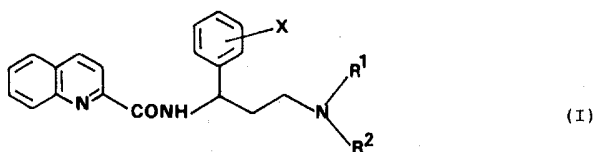


Vynález se týká způsobu přípravy nového chinaldinamidového derivátu.

Jako chinaldinamidový derivát je popsán N-(2-diethylaminoethyl)chinaldinamid v něm. zveř. přihlášce č. 2 099 894, v článku M. Giannini, P. Boni, M. Pedi, G. Bonacchi, *Farmaco, Ed. Sci.*, **28**, 429-47 (1973) a článku P. Boni, C. Bocciarelli, *Farmaco, Ed. Sci.*, **29**, 923-35 (1974). V uvedených publikacích není zmínky o tom, že popsaná chinaldinamidová sloučenina má schopnost uvolňovat ztuhlost. Autory tohoto vynálezu bylo experimentálně prokázáno, že uvedený chinaldinamidový derivát má velmi slabý účinek na uvolnění ztuhlosti.

Účelem vynálezu je poskytnout nový chinaldinamidový derivát vykazující výrazný centrální relaxační účinek na svalstvo, zejména výrazný účinek na uvolnění ztuhlosti vyvolané ischemickou decerebrací.

Předmětem vynálezu je způsob přípravy nového chinaldinového derivátu obecného vzorce I

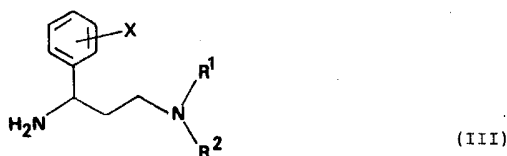


kde R^1 a R^2 značí nezávisle na sobě alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo R^1 a R^2 tvoří dohromady ve spojení se sousedním atomem dusíku 5 až 7členný kruh a X značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, a jeho adiční soli s chlorovodíkovou kyselinou, bromovodíkovou kyselinou, sírovou kyselinou, fosforečnou kyselinou, citronovou kyselinou, fumarovou kyselinou, maleinovou kyselinou, kyselinou vinnou, kyselinou šťavelovou, methansulfonovou kyselinou nebo p-toluensulfonovou kyselinou.

Chinaldinamidový derivát obecného vzorce I se může podle vynálezu připravit reakcí mezi chinaldinovou kyselinou vzorce II



nebo jejím reaktivním derivátem zvoleným ze skupiny, zahrnující halogenid kyseliny chinaldinové, smíšený anhydrid kyseliny chinaldinové a monoalkylkarboxylové kyseliny, anhydrid chinaldinové kyseliny a p-nitrofenylester chinaldinové kyseliny, a sloučeninou obecného vzorce III



kde R^1 , R^2 a X mají shora uvedený význam.

Chinaldinamidový derivát obecného vzorce I lze tedy připravit libovolným známým způsobem pro vytvoření amidové vazby kondenzační reakcí, například:

(1) postupem vycházejícím z halogenidu kyseliny za použití chinaldinoylhalogenidu, např. chinaldinoylchloridu nebo chinaldinoylbromidu,

(2) postupem vyvolávajícím reakci mezi výchozími sloučeninami za přítomnosti kondenzačního činidla, například N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu, kombinace N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu a N-hydroxysukcinimidu nebo kombinace N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu a 1-hydroxybenzotriazolu,

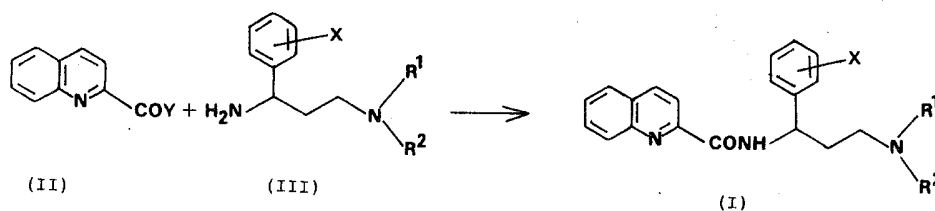
(3) postupem vycházejícím z^ě smíšeného anhydridu kyseliny, například z anhydridu odvozeného od kombinace chinaldinové kyseliny a monokarboxylové kyseliny,

(4) postupem vycházejícím z anhydridu kyseliny, například za použití anhydridu kyseliny chinaldinové,

(5) postupem vycházejícím z reaktivního esteru, například za použití p-nitrofenylesteru kyseliny chinaldinové, a

(6) postupem, při kterém se zahřívají výchozí sloučeniny bez přítomnosti kondensačního činidla.

Reakce mezi chinaldinovou kyselinou nebo mezi chinaldinoylhalogenidem obecného vzorce II a sloučeninou obecného vzorce III se může provést podle následující reakční rovnice:

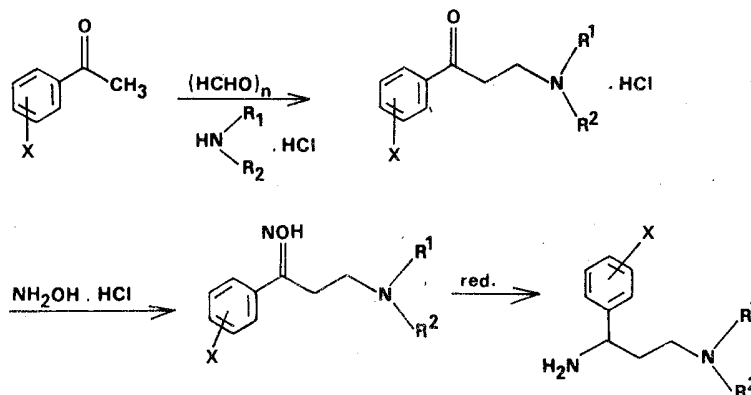


kde Y značí atom halogenu nebo hydroxylovou skupinu a R^1 , R^2 a X mají shora uvedený význam.

Uvedené reakce mohou být provedeny bez použití rozpouštědla nebo v organickém rozpouštědle inertním vůči těmto reakcím, jako například v metylenchloridu, chloroformu, etheru, tetrahydrofuranu, benzenu nebo etylacetátu.

Chinaldinamidový derivát získaný shora uvedenými reakcemi se může převést na adiční sůl s kyselinou známým způsobem.

Výchozí sloučenina obecného vzorce III se může připravit například postupem podle následující rovnice:



Jako příklady sloučenin obecného vzorce I, vyrobených způsobem podle vynálezu, lze uvést:

- sloučeninu 1: N-(3-dimethylamino-1-fenylpropyl)chinaldinamid,
- sloučeninu 2: N-(3-diethylamino-1-fenylpropyl)chinaldinamid,
- sloučeninu 3: N-(1-fenyl-3-dipropylaminopropyl)chinaldinamid,
- sloučeninu 4: N-(1-fenyl-3-pyrrolidinopropyl)chinaldinamid,
- sloučeninu 5: N-(1-fenyl-3-piperidinopropyl)chinaldinamid,
- sloučeninu 6: N-[3-(perhydroazepin-1-yl)-1-fenylpropyl]chinaldinamid,
- sloučeninu 7: N-[1-(2-methylfenyl)-3-piperidinopropyl]chinaldinamid,
- sloučeninu 8: N-[1-(3-methylfenyl)-3-piperidinopropyl]chinaldinamid,

sloučeninu 9: N-[1-(4-metylfenyl)-3-piperidinopropyl]chinaldinamid,
 sloučenina 10: N-[1-(4-methoxyfenyl)-3-piperidinopropyl]chinaldiamid,

Níže jsou uvedeny experimentální výsledky týkající se centrálního relaxačního účinku na svalstvo (tj. vlivu na uvolnění ztuhlosti vyvolané ischemickou decerebrací) a toxicity sloučenin obecného vzorce I.

V popisu experimentálních výsledků jsou kontrolními sloučeninami míněny tyto sloučeniny:

kontrolní sloučenina 1: N-(diethylaminoethyl)chinaldinamidfumarát a
 kontrolní sloučenina 2: tolperisonhydrochlorid (2,4'-dimetyl-3-piperidinopropiofenonhydrochlorid známý jako svalový relaxans)

Pokus 1: Účinek na ztuhlost způsobenou ischemickou decerebrací

Pokus byl proveden na případě ztuhlosti způsobené ischemickou decerebrací, který byla vyvolána u krysy metodou podle Fukuda H., Ito T., Hashimoto S. a Kudo Y., Japan. J. Pharmacol., 24, 810 (1974).

U kryších samců kmene Wistar (tělesná hmotnost: 270 až 350 g) v poloze na zádech byla provedena v etherové anestezii incize na krku. Po obnažení trachey a společných karotických tepen byla do trachey zavedena kanyla a obě společné karotické tepny a jícen byly dvojnásobně podvázány a prořaty. Pak byla obnažena okcipitální kost, ve které byl vyvrtán kruhový otvor, aby bylo možno dvojité podvázat centrálně uloženou arterii basilaris. Když se začaly krysy probouzet z anestezie, byly jejich přední končetiny ztuhlé.

Bylo provedeno měření zaznamenáváním elektromyografické odpovědi svalu přední končetiny (M. triceps brachii) krysy ve ztuhlém stavu. Amplitudy EMG křivky byly převedeny každých 10 vteřin na akumulované hodnoty a zaznamenány na registračním přístroji.

Účinek každé testované sloučeniny na ztuhlost byl vyhodnocen jako supresní poměr. Tato hodnota byla vypočtena nejdříve stanovením plochy (viz příložený výkres) zmenšené části amplitudy EMG křivky na histogramu po uplynutí 10 minut po podání každé z testovaných sloučenin (3 mg/kg), rozpuštěné ve fyziologickém roztoku, stehenní žulou a pak podle následující rovnice:

$$\text{supresní poměr (\%)} = (a/A) \times 100,$$

kde a značí plochu amplitud EMG křivky zmenšenou v důsledku podání testované sloučeniny a A značí plochu amplitud EMG křivky zaznamenanou, když nebyla podána žádná testovaná sloučenina (kontrola).

Výsledky jsou uvedeny v tabulce 1.

T a b u l k a 1

Testovaná sloučenina	Relaxace (%)
Sloučenina 2 ^x	24,6
Sloučenina 4 ^{xx}	19,6
Sloučenina 5 ^x	18,8
Sloučenina 6 ^{xx}	12,2
Sloučenina 7 ^x	11,2
Sloučenina 8 ^x	11,7
Kontrolní sloučenina 1	1,2
Kontrolní sloučenina 2	4,8

Poznámky: Sloučeniny 2, 4, 5, 6, 7 a 8 jsou sloučeniny vpředu identifikované.

"x" znamená, že sloučenina je ve formě fumarátu, a

"xx" znamená, že sloučenina je ve formě oxalátu.

Jak vyplývá z uvedených výsledků, je chinaldinamidový derivát obecného vzorce I, vyrobený způsobem podle vynálezu, velmi účinný jako centrální svalový relaxans, to znamená, že je velmi účinný pro uvolnění ztuhlosti vyvolané ischemickou decerebrací.

Pokus 2: Akutní toxicita

LD₅₀ bylo stanoveno známou metodou za použití samců myši kmene ddN. Testovaná sloučenina byla rozpuštěna ve fyziologickém roztoku a výsledný roztok byl myši podán ocasní žilou.

Výsledky pokusu jsou uvedeny v tabulce 2.

T a b u l k a 2

(Hodnota akutní toxicity)

Testovaná sloučenina	LD ₅₀ (mg/kg) (iv)
Sloučenina 2 ^x	18,9
Sloučenina 4 ^{xx}	17,2
Sloučenina 5 ^x	24,8
Sloučenina 6 ^{xx}	15,2
Sloučenina 7 ^x	23,5
Sloučenina 8 ^x	25,4

Poznámky: Sloučeniny 2, 4, 5, 6, 7 a 8 jsou sloučeniny vpředu identifikované.

"x" znamená, že sloučenina je ve formě fumarátu, a

"xx" znamená, že sloučenina je ve formě oxalátu.

Shora uvedené výsledky ukazují, že chinaldinamidové deriváty obecného vzorce I jsou užitečné pro léčení stavu, při kterém by došlo spastické paralýze a ztuhlosti, a jsou proto užitečné pro potlačování nebo uvolňování dyskinézy, athetózy, myoklonu, tiků, třesu, dystonie a ballismu neuropathie.

Chinaldinamidový derivát obecného vzorce I lze podávat orálně nebo parenterálně. Jako příklady forem přípravků pro orální podání lze jmenovat tablety, tobolky, prášek, granule a sirup. Jako příklady forem přípravků pro parenterální podání lze uvést injekční přípravek. Pro zpracování těchto přípravků lze použít známých aditiv jako jsou inertní nosiče, disagregační prostředky, pojiva, lubrikanty, pigmenty a ředidla. Jako příklady inertních nosičů lze uvést dextrosu a laktosu. Jako příklady disagregačních prostředků lze jmenovat škrob a karboxymethylcelulosu.

Jako lubrikanty lze použít například stearát hořečnatý a talek. Jako pojivo lze například použít hydroxypropylcelulosu, želatiny a polyvinylpyrrolidonu.

U injekčního přípravku činí dávkování obvykle 1 mg/den až 50 mg/den a při orálním podání činí dávkování přibližně 10 mg/den až 500 mg/den. Tyto hodnoty platí pro dospělé. V závislosti na věku a jiných podmínkách lze dávky buď zvýšit nebo snížit.

Autory tohoto vynálezu bylo dále zjištěno, že chinaldinamidový derivát obecného vzorce I vykazuje pozoruhodný účinek na blokování kyseliny glutamové (nebo glutamátu).

Jak je v literatuře důrazně uváděno, působí kyselina glutamová jako excitační neurotransmiter na centrální nervové systémy vyšších zvířat a na neuromuskulární spoje nižších

zvířat ["Glutamate as a Neuro-transmitter" (Glutamát jako neurotransmiter), vydal G. D. Chiara adn G. L. Gessa: Raven Press, New York, 1981 a H. M. Gerschenfeld: *Physiol. Rev.*, 53, 1-119 (1973)].

Z tohoto důvodu je chinaldinamidový derivát obecného vzorce I, který je schopný blokovat glutamovou kyselinu, použitelný v zemědělství ke snížení nebo k oslabení působení hmyzu a je hodnotným insekticidem.

Pokus 3: Účinky na blokování glutamové kyseliny a neuromuskulárních spojů raka

Jako experimentální materiál byly použity otevírací svaly prvních končetin raka sloužících k chůzi. Neuromuskulární vzorek byl udržován v lázni, kterou se nechal protékat konstantní rychlostí při teplotě místnosti fyziologický roztok [NaCl (195 mM), CaCl₂ (18 mM), KCl (5,4 mM), trismaleátový pufr (pH 7,5, 10 mM) a glukosa (11 mM)]. Do střední části svalového vlákna byla vložena skleněná mikroelektroda na-plněná 3M roztokem KCl prointracelulární záznam změn v potenciálu svalové buněčné membrány.

Blokovací účinek každé testované sloučeniny na glutamovou kyselinu byl vyhodnocen jako supresní poměr k depolarizaci, která byla indukována aplikací L-glutamové kyseliny (10^{-4} M) z lázně po 5minutovém předběžném ošetření roztokem testované sloučeniny (2×10^{-4} M). Výsledky jsou shrnuty v tabulce 3.

T a b u l k a 3

Testovaná sloučenina	Blokování glutamové kyseliny (%)
Sloučenina 5 (podle vynálezu)	66
Kontrola (N-(1-fenyl-3-piperidinopropyl)chinaldinamid)	30

V dalším textu jsou uvedeny příklady přípravy sloučenin obecného vzorce I způsobem podle vynálezu.

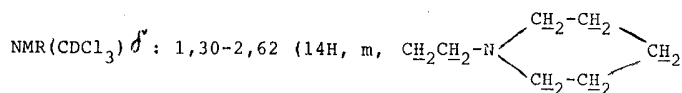
P ř í k l a d 1

Příprava N-(1-fenyl-3-piperidinopropyl)chinaldinamidu postupem vycházejícím z halogenidu kyseliny

K roztoku 655 mg (3,0 mmolu) 1-(3-amino-3-fenylpropyl)piperidinu a 334 mg (3,3 mmolu) triethylaminu v 3 ml dichlormethanu se v průběhu 20 minut za současného chlazení ledem přidal po kapkách roztok 575 mg (3,0 mmolu) chinaldinoylchloridu v 6 ml dichlormethanu. Po dokončeném přidávání se výsledný roztok míchal 3 hodiny při teplotě místnosti a ke směsi se přidalo 30 ml etheru. Reakční směs se promyla dvakrát vodou a potom nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, načež se vysušila nad síranem sodným. Vysušená směs se odpařila za sníženého tlaku, aby se odstranilo rozpouštědlo. Zbytek se vyčistil sloupcovou chromatografií na silikagelu (silikagel: 6 g, CHCl₃ a CHCl₃/CH₃OH (50:1 až 20:1), čímž se získalo 1,06 g (výtěžek: 95 % teorie) N-(1-fenyl-3-piperidinopropyl)chinaldinamidu ve formě světležlutého krystalického produktu.

Teplota tání: 88 až 90 °C (70 % etanol)

ν_{max} KBr (cm⁻¹): 3 230, 2 930, 2 850, 2 780, 1 665, 1 560, 1 510, 1 485, 1 445, 1 420, 1 155, 1 145, 1 115, 1 105, 845, 750, 695



5,20-5,54 (1H, m, CONHCH)

7,04-8,36 (11H, m, aromatický proton)

9,60 (1H, široké d, CONH)

P ř í k l a d 2

Příprava N-(1-fenyl-3-piperidinopropyl)chinaldinamidu postupem s použitím kondensačního prostředku

K roztoku 1,73 g (10 mmolů) chinaldinové kyseliny a 1,53 g (10 mmolů) 1-hydroxybenzotriazolmonohydrátu v 50 ml etylacetátu se v průběhu 20 minut za současného chlazení ledem přidal po kapkách roztok 2,06 g (10 mmolů) N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu v 10 ml etylacetátu. Po ukončeném přidávání se výsledná směs míchala 2 hodiny při teplotě místnosti za současného chlazení ledem. K chlazené směsi se v průběhu 30 minut přidal po kapkách roztok 2,18 g (10 mmolů) 1-(3-amino-3-fenylpropyl)piperidinu v 8 ml etylacetátu. Po dokončeném přidávání se směs míchala přes noc při teplotě místnosti.

Vysrážené nerozpustné látky se odfiltrovaly a potom se nerozpustné látky promyly etylacetátem. Filtrát a promývací roztoky se spojily a promyly se dvakrát nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a jednou nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Směs se pak vysušila nad síranem sodným a odpařila se za sníženého tlaku, aby se odstranilo rozpouštědlo. Zbytek se nechal vykristalovat po přidavku n-hexanu. Výsledné krystaly se promyly třikrát n-hexanem a rozpustily se v 35 ml etylacetátu. Výsledný roztok se nechal stát přes noc v lednici. Vysrážené nerozpustné látky se odfiltrovaly a promyly se etylacetátem.

Filtrát a promývací roztoky se spojily a odpařily se za sníženého tlaku. Zbytek se vyčistil sloupcovou chromatografií na silikagelu (silikagel: 40 g, CHCl₃ a CHCl₃/CH₃OH (30:1)), čímž se získalo 3,07 g (výtěžek: 82 % teorie) N-(1-fenyl-3-piperidinopropyl)-chinaldinamidu ve formě světležlutého krystalického produktu.

P ř í k l a d 3

Příprava N-(1-fenyl-3-piperidinopropyl)chinaldinamidu postupem s použitím kondensačního prostředku

K suspenzi 866 mg (5,0 mmolů) chinaldinové kyseliny a 576 mg (5,0 mmolů) 1-hydroxysukcinimidu v 20 ml etylacetátu se v průběhu 5 až 10 minut za současného chlazení ledem přidal po kapkách roztok 1,09 g (5,0 mmolů) N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu. Po dokončeném přidávání se směs míchala 2 hodiny při teplotě místnosti. K této směsi se přidal po kapkách roztok 1,09 g (5,0 mmolů) 1-(3-amino-3-fenylpropyl)piperidinu v 5 ml etylacetátu. Po dokončeném přidávání se směs míchala při teplotě místnosti přes noc. Vysrážené nerozpustné látky se odfiltrovaly a potom se nerozpustné látky promyly etylacetátem. Filtrát a promývací roztoky se spojily a promyly dvakrát nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a jednou nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Směs se potom vysušila nad síranem sodným a odpařila se pod sníženým tlakem, aby se odstranilo rozpouštědlo. Zbytek se vyčistil sloupcovou chromatografií na silikagelu (silikagel: 20 g, CHCl₃ a CHCl₃/CH₃OH (30:1)), čímž se získalo 1,72 g N-(1-fenyl-3-piperidinopropyl)chinaldinamidu ve formě světležlutého krystalického produktu.

P ř í k l a d 4

Příprava N-(1-fenyl-3-piperidinopropyl)chinaldinamidu postupem vycházejícím ze smíšeného anhydridu kyselin

Roztok 520 mg (3,0 mmolu) chinaldinové kyseliny v suchém tetrahydrofuranu se ochladil na -10 až -5 °C. K ochlazenému roztoku (níže než -5 °C) se přidalo po kapkách 326 mg (3,0 mmolů) etyl-chloruhličitánu. Po 5 minutách se k výsledné směsi přidal roztok 655 mg (3,0 mmolu) 1-(3-amino-3-fenylpropyl)piperidinu v 6 ml suchého dichlormethanu. Směs se míchala při teplotě 0 °C 1 hodinu a potom se míchala přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se odpařila za sníženého tlaku. Zbytek se intenzívně třpal se směsí dichlormethanu a 5% vodného roztoku hydroxidu sodného a organická vrstva se oddělila. Organický roztok se promyl postupně vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a pak se vysušil nad síranem sodným. Takto vysušený roztok se odpařil za sníženého tlaku.

Zbytek se vyčistil sloupcovou chromatografií na silikagelu (silikagel: 15 g, CHCl_3 a $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 30:1), čímž se získalo 1,10 g (výtěžek: 98 % teorie) N-(1-fenyl-3-piperidinopropyl)chinaldinaminu ve formě světležlutého krystalického produktu.

P ř í k l a d 5

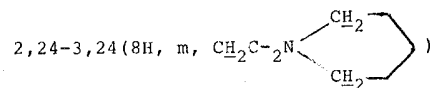
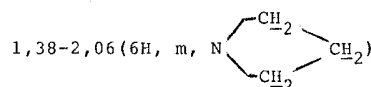
Příprava N-(1-fenyl-3-piperidinopropyl)chinaldinamidfumarátu

K roztoku 3,02 g (8,1 mmolu) N-(1-fenyl-3-piperidinopropyl)chinaldinamidu ve směsi 18 ml etanolu a 8 ml acetonu se přidal roztok 0,939 g (8,1 mmolu) fumarové kyseliny v 20 ml horkého etanolu. Výsledná směs se smíchala při teplotě místnosti a pak za současného chlazení ledem. Vysrážené krystaly se odfiltrovaly a promyly acetonem. Promyté krystaly se suspendovaly v 60 ml n-hexanu a suspenze se zahřívala pod zpětným chladičem 1,5 hodin. Krystaly se odfiltrovaly, promyly n-hexanem a vysušily. Získalo se tak 3,10 g (výtěžek: 78 % teorie) N-(1-fenyl-3-piperidinopropyl)chinaldinamidfumarátu ve formě bílého krystalického produktu.

Teplota tání: 164 až 166 °C

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3 400, 3 250, 2 950, 2 870, 1 710, 1 670, 1 590, 1 515, 1 490, 1 445, 1 420, 1 350, 1 300, 1 250, 1 190, 855, 780, 770, 700

NMR($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 6/1$) δ :



5,02-5,32 (1H, m, CONHCH)

6,77 (2H, s, $\text{CH}=\text{CH}$)

7,10-8,36 (11H, m, aromatický proton)

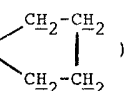
P ř í k l a d 6

Příprava N-(1-fenyl-3-pyrrolidinopropyl)chinaldinamidu

Bylo použito 613 mg (3,0 mmolu) 1-(3-amino-3-fenylpropyl)pyrrolidonu a 575 mg (3,0 mmolu) chinaldinoylchloridu a postupovalo se podle příkladu 1. Získalo se tak 1,08 g/výtěžek: 100 % teorie/ N-(1-fenyl-3-pyrrolidinopropyl)chinaldinamidu ve formě světležlutého krystalického produktu.

Teplota tání: 98 až 99,5 °C (isopropylalkohol)

$\text{IČ}_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$: 3 240, 2 930, 2 790, 1 665, 1 555, 1 510, 1 480, 1 450, 1 420, 1 205,
1 160, 1 140, 845, 750, 700

$\text{NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1,60-2,77 (12H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$ )

5,22-5,57 (1H, m, CONHCH)

7,14-8,39 (11H, m, aromatický proton)

9,55 (1H, m, široké d, CONH)

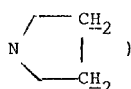
P ř í k l a d 7

Příprava N-(1-fenyl-3-pyrrolidinopropyl)chinaldinamidoxalátu

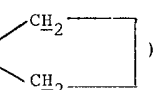
V etanolu se rozpustilo 259 mg (0,72 mmolu) N-(1-fenyl-3-pyrrolidinopropyl)chinaldinamidu a 91 mg dihydrátu kyseliny šťavelové. Výsledný roztok se odpařil za sníženého tlaku, aby se odstranilo rozpouštědlo. Zbytek se překrystaloval ze směsi acetonu (6 ml) a dietylétheru (3 ml), čímž se získalo 310 mg (výtěžek: 96 % teorie) N-(1-fenyl-3-pyrrolidinopropyl)-chinaldinamidoxalátu ve formě bílého krystalického produktu.

teplota tání: 138 až 140 °C

$\text{IČ}_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$: 3 380, 3 300, 3 040, 1 725, 1 660, 1 560, 1 520, 1 490, 1 425, 1 210,
840, 770, 695

$\text{NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1,82-2,26 (4H, m, N )

2,30-2,70 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$ )

2,81-3,73 (6H, m, $\text{CH}_2\text{-N}$ )

5,00-5,39 (1H, m, CONHCH)

7,11-8,38 (11H, m, aromatický proton)

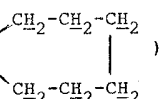
8,67 (1H, široké d, CONH)

P ř í k l a d 8

Příprava N-[3-(1-perhydroazepin-1-yl)-1-fenylpropyl]chinaldinamidu

Opakoval se postup podle příkladu 1 za použití 697 mg (3,0 mmolu) 1-(3-amino-3-fenylpropyl)perhydroazepinu a 575 mg (3,0 mmolu) chinaldinoylchloridu, čímž se získalo 921 mg (výtěžek 79 % teorie) N-[3-(1-perhydroazepin-1-yl)-1-fenylpropyl]chinaldinamidu ve formě světležlutého olejovitého produktu.

$\text{IČ}_{\text{max}}^{\text{v}} \text{substanci} (\text{cm}^{-1})$: 3 390, 3 300, 2 930, 2 860, 2 820, 1 670, 1 565, 1 515, 1 495,
1 450, 1 415, 1 145, 845, 775, 750, 700

$\text{NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1,30-2,84 (16H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$ )

5,17-5,50 (1H, m, CONHCH)

7,02-8,38 (11H, m, aromatický proton)

9,40 (1H, široké d, CONH)

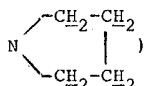
P ř í k l a d 9

Příprava N-[3-(1-perhydroazepin-1-yl)-1-fenylpropyl]chinaldinamidoxalátu

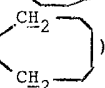
V etanolu se rozpustilo 921 mg (2,38 mmolu) N-[3-(perhydroazepin-1-yl)-1-fenylpropyl]-chinaldinamidu a 300 mg (2,38 mmolu) dihydrátu kyseliny šťavelové. Výsledný roztok se odpařil za sníženého tlaku, aby se odstranilo rozpouštědlo. Zbytek se překrystaloval ze směsi etanolu (10 ml) a n-hexanu (10 ml), čímž se získalo 920 mg (výtěžek: 81 % teorie) N-[3-(1-perhydroazepin-1-yl)-1-fenylpropyl]chinaldinamidoxalátu ve formě bílého krystalického produktu.

Teplota tání: 149 až 151 °C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 3,440, 3 350, 2 940, 2 860, 1 720, 1 670, 1 630, 1 560, 1 520, 1 490, 1 450, 1 420, 1 400, 1 180, 845, 770, 690

NMR(CDCl₃) δ' : 1,44-2,05 (8H, m, N )

2,30-2,70 (2H, m, CH₂CH₂-N )

2,90-3,46 (6H, m, CH₂-N )

4,99-5,34 (1H, m, CONHCH)

7,10-8,34 (11H, m, aromatický proton)

8,70 (1H, široké d, CONH)

P ř í k l a d 10

Příprava N-(3-diethylamino-1-fenylpropyl)chinaldinamidu

Zopakoval se postup podle příkladu 1 za použití 618 mg (3,0 mmolu) N-(3-amino-3-fenylpropyl)-N,N-diethylaminu a 575 mg (3,0 mmolu) chinaldinoylchloridu, čímž se získalo 1,08 g (výtěžek: 100 % teorie) N-(3-diethylamino-1-fenylpropyl)chinaldinamidu ve formě světležlutého olejovitého produktu.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{v}} \text{ v } \text{substanci}$ (cm⁻¹): 3 380, 3 220, 2 970, 2 810, 1 670, 1 565, 1 510, 1 490, 1 425, 1 210, 1 160, 1 145, 1 070, 845, 750, 695

NMR(CDCl₃) δ' : 1,06 (6H, t, J=7Hz, N(CH₂CH₃)₂)

1,84-2,90 (8H, m, CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂)

5,17-5,50 (1H, m, CONHCH)

7,12-8,38 (11H, m, aromatický proton)

P ř í k l a d 11

Příprava N-(3-diethylamino-1-fenylpropyl)chinaldinamidfumarátu

V etanolu se rozpustilo za současného zahřívání 1,08 g (3,0 mmolu) N-(3-diethylamino-1-fenylpropyl)chinaldinamidu a 313 mg (3,0 mmolu) fumarové kyseliny. Výsledný roztok se odpařil za sníženého tlaku, aby se odstranilo rozpouštědlo. Zbytek se překrystaloval z 8 ml etanolu, čímž se získalo 1,14 g (výtěžek: 88 % teorie) N-(3-diethylamino-1-fenylpropyl)chinaldinamidfumarátu ve formě bílého krystalického produktu.

Teplota tání: 160 až 161 °C

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$: 3 280, 2 990, 2 950, 1 655, 1 560, 1 520, 1 495, 1 425, 1 210, 1 160, 980, 845, 775, 750, 695

$\text{NMR}(\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 6/1) \delta$: 1,24 (6H, t, $J=7\text{Hz}$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)

2,20-2,70 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)

2,80-3,40 (6H, m, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)

5,06-5,34 (1H, m, CONHCH)

6,76 (2H, s, $\text{CH}=\text{CH}$)

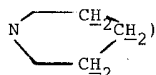
7,20-8,38 (11H, m, aromatický proton)

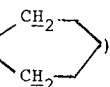
Příklad 12

Příprava N-[1-(2-metylfenyl)-3-piperidinopropyl]chinaldinamidu

Postup podle příkladu 4 se zopakoval za použití 465 g (2,0 mmolu) 1-[3-amino-3-(2-metylfenyl)propyl]piperidinu a 347 mg (2,0 mmolu) chinaldinové kyseliny, čímž se získalo 736 mg (výtěžek: 95 % teorie) N-[1-(2-metylfenyl)-3-piperidinopropyl]chinaldinamidu ve formě světležlutého olejovitého produktu.

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$: 3 260, 2 930, 2 850, 2 800, 2 770, 1 665, 1 515, 1 495, 1 425, 1,160, 850, 755

$\text{NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1,28-1,88 (6H, m, )

1,88-2,60 (8H, m, )

2,49 (2H, s, CH_3)

5,36-5,68 (1H, m, CONHCH)

6,90-8,30 (10H, m, aromatický proton)

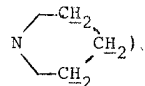
9,48 (1H, široké d, CONH)

Příklad 13

Příprava N-[1-(2-metylfenyl)-3-piperidinopropyl]chinaldinamidfumarátu

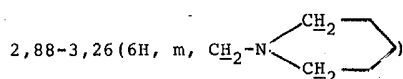
Postup podle příkladu 11 se zopakoval za použití 736 mg (1,9 mmolu) N-[1-(2-metylfenyl)-3-piperidinopropyl]chinaldinamidu a 220 mg (1,9 mmolu) fumarové kyseliny, čímž se získalo 708 mg (výtěžek: 74 % teorie) N-[1-(2-metylfenyl)-3-piperidinopropyl]chinaldinamidfumarátu.

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} (\text{cm}^{-1})$: 3 420, 3 320, 2 950, 1 670, 1 625, 1 510, 1 490, 1 440, 1 300, 1 280, 1 200, 770, 750

$\text{NMR}(\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 2/1) \delta$: 1,42-2,04 (6H, m, )

2,20-2,68 (2H, m, )

2,45 (3H, s, CH_3)



5,24-5,56(1H, m, CONHCH)

6,75 (2H, s, CH=CH)

7,04-8,40(10H, m, aromatický proton)

P ř í k l a d 14

Příprava N-[1-(3-metylfenyl)-3-piperidinopropyl]chinaldinamidu

Postup podle příkladu 1 se zopakoval za použití 697 mg (3,0 mmolu) 1-[3-amino-3-(3-metylfenyl)propyl]piperidinu a 575 mg (3,0 mmolu) chinaldinoylchloridu, čímž se získalo 755 mg (výtěžek: 65 % teorie) N-[1-(3-metylfenyl)-3-piperidinopropyl]chinaldinamidu ve formě světležlutého pevného produktu.

IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 3 250, 2 930, 2 850, 2 790, 1 665, 1 560, 1 510, 1 490, 1 420, 1 160, 1 125, 845, 790, 750, 710

NMR(CDCl₃) δ: 1,35-2,60(17H, m, CH₂CH₂-N $\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array}$ CH₂,

CH₃)

5,17-5,48(1H, m, CONHCH)

6,90-8,35(10H, m, aromatický proton)

9,50(1H, široké d, CONH)

P ř í k l a d 15

Příprava N-[1-(3-metylfenyl)-3-piperidinopropyl]chinaldinamidfumarátu

Postup podle příkladu 11 se zopakoval za použití 678 mg (1,75 mmolu) N-[1-(3-metylfenyl)-3-piperidinopropyl]chinaldinamidu a 203 mg (1,75 mmolu) fumarové kyseliny, čímž se získalo 620 mg (výtěžek: 70 % teorie) N-[1-(3-metylfenyl)-3-piperidinopropyl]chinaldinamidfumarátu ve formě bílého krystalického produktu.

Teplota tání: 143 až 145 °C

IR_{max}^{KBr} (cm⁻¹): 3 460, 3 340, 3 020, 2 950, 2 860, 1 670, 1 560, 1 520, 1 490, 1 420, 1 290, 1 165, 980, 840, 770, 700

NMR(CDCl₃/CD₃OD = 6/1) δ: 1,40-2,00(6H, m, N $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \end{array}$ CH₂,
2,20-2,65(5H, m, CH₂CH₂-N $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \end{array}$ CH₂, CH₃)
2,80-3,20(6H, m, CH₂-N $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \end{array}$)

5,00-5,27(1H, m, CONHCH)

6,76 (2H, s, CH=CH)

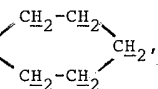
6,94-8,37(10H, m, aromatický proton)

P ř í k l a d 16

Příprava N-[1-(4-metylfenyl)-3-piperidinopropyl]chinaldinamidu

Postup podle příkladu 1 se zopakoval za použití 697 mg (3,0 mmolu) 1-[3-amino-3-(4-metylfenyl)propyl]piperidinu a 575 mg (3,0 mmolu) chinaldinochlchloridu, čímž se získalo 1,09 g (výtěžek: 94 % teorie) N-[1-(4-metylfenyl)-3-piperidinopropyl]chinaldinamidu ve formě světležlutého olejovitého produktu.

ν_{max} subst. (cm^{-1}): 3 390, 3 280, 2 940, 2 870, 2 810, 1 670, 1 565, 1 510, 1 490, 1 425, 1 160, 1 125, 850, 815, 795, 760

NMR(CDCl_3) δ : 1,35-2,60 (17H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$ , CH_3)

5,16-5,45 (1H, m, CONHCH)

6,95-8,34 (10H, m, aromatický proton)

9,50 (10H, široké d, CONH)

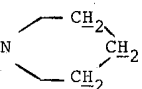
P ř í k l a d 17

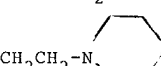
Příprava N-[1-(4-metylfenyl)-3-piperidinopropyl]chinaldinamidoxalátu

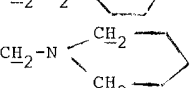
Postup podle příkladu 7 se zopakoval za použití 917 mg (2,36 mmolu) N-[1-(4-metylfenyl)-3-piperidinopropyl]chinaldinamidu a 298 mg (2,36 mmolu) dihydrátu kyseliny šťavelové, čímž se získalo 901 mg (výtěžek: 80 % teorie) N-[1-(4-metylfenyl)-3-piperidinopropyl]chinaldinamidoxalátu ve formě bílého krystalického produktu po překrystalování z 8 ml etanolu.

Teplota tání: 165 až 167 °C (rozklad)

ν_{max} KBr (cm^{-1}): 3 440, 3 370, 3 010, 2 940, 2 860, 1 720, 1 680, 1 560, 1 510, 1 490, 1 420, 1 200, 1 155, 835, 800, 790, 765

NMR($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 6/1$) δ : 1,40-2,05 (6H, m, N , CH_3)

2,24-2,66 (5H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$ , CH_3)

2,70-3,40 (6H, m, $\text{CH}_2\text{-N}$ )

5,00-5,27 (1H, m, CONHCH)

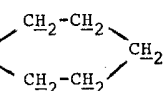
7,05-8,38 (10H, m, aromatický proton)

P ř í k l a d 18

Příprava N-[1-(4-methoxyfenyl)-3-piperidinopropyl]chinaldinamidu

Postup podle příkladu 1 se zopakoval za použití 745 mg (3,0 mmolu) 1-[3-amino-3-(4-methoxyfenyl)propyl]piperidinu a 575 mg (3,0 mmolu) chinaldinochlchloridu, čímž se získalo 1,03 g (výtěžek: 85 % teorie) N-[1-(4-methoxyfenyl)-3-piperidinopropyl]chinaldinamidu ve formě světležlutého olejovitého produktu.

ν_{max} v substanci (cm^{-1}): 3 380, 3 260, 3 000, 2 930, 2 850, 2 820, 2 800, 2 760, 1 665, 1 610, 1 560, 1 510, 1 490, 1 420, 1 245, 1 175, 1 155, 1 120, 1 030, 840, 820, 790, 750

NMR(CDCl_3) δ : 1,34-2,60 (14H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$ )

3,75 (3H, s, OCH_3)

5,18-5,46 (1H, m, CONHCH)

6,72-8,34 (10H, m, aromatický proton)

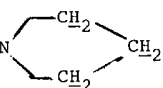
9,50 (10H, široké d, CONH)

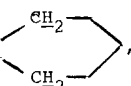
P ř í k l a d 19

Příprava N-[1-(4-methoxyfenyl)-3-piperidinopropyl]chinaldinamidoxalátu

Postup podle příkladu 7 se zopakoval za použití 1,03 g (2,56 mmolu) N-[1-(4-methoxyfenyl)-3-piperidinopropyl]chinaldinamidu a 323 mg (2,56 mmolu) dihydrátu kyseliny šťavelové, čímž se získalo 884 mg (výtěžek 70 % teorie) N-[1-(4-methoxyfenyl)-3-piperidinopropyl]chinaldinamidoxalátu ve formě bílého práškového produktu po překrystalování z 8 ml etanolu.

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3 440, 3 370, 2 940, 1 720, 1 660, 1 610, 1 560, 1 510, 1 490, 1 420, 1 245, 1 180, 1 030, 845, 825, 775

NMR(CDCl_3) δ : 1,38-2,16 (6H, m, N )

2,16-3,85 (11H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$ , OCH_3)

4,92-5,26 (1H, m, CONHCH)

6,68-8,26 (10H, m, aromatický proton)

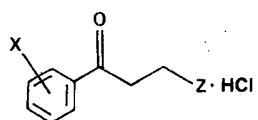
8,50 (1H, široké d, CONH)

P ř í k l a d 1 Referenční

Příprava beta-piperidinopropiofenonhydrochloridu

Směs 120 mg acetofenonu, 133 g piperidinhydrochloridu a 50 g paraformaldehydu ve 120 ml etanolu se zahřívalo pod zpětným chladičem po dobu 6 hodin. Výsledná pevná látka se rozdrtila za přítomnosti 400 ml acetonu a pak se odfiltrovala. Odfiltrovaná pevná látka se postupně promyla acetonem a hexanem a vysušila se. Získalo se 191,6 g (výtěžek: 75,4 % teorie) beta-piperidinopropiofenonhydrochloridu ve formě bílého šupinovitého produktu.

Stejným způsobem, jak shora uvedeno, byly získány následující sloučeniny.



X = H, Z =  : teplota tání 189 až 190 °C

X = H, Z =  : teplota tání 160 až 162 °C

X = H, Z =  : teplota tání 160 až 161,5 °C

X = H, Z = N(C₂H₅)₂ : teplota tání 92 až 93 °C

X = o-CH₃, Z =  : teplota tání 170 až 172 °C

X = m-CH₃, Z =  : teplota tání 154 až 155 °C

X = p-CH₃, Z =  : teplota tání 173 až 175 °C

X = p-OCH₃, Z =  : teplota tání 205 až 207 °C (rozklad)

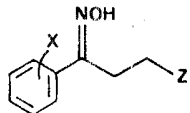
P ř í k l a d 2 Referenční

Příprava beta-piperidinopropiufenonoximu

V 470 ml vody se rozpustilo 60,2 g beta-piperidinopropiufenonhydrochloridu a 18,1 g hydroxylaminhydrochloridu. K tomuto roztoku se přidalo po částech 21,9 g hydrogenuhličitanu sodného. Po přidání celého množství se směs míchala přes noc. Ke směsi se pak za současného míchání přidal vodný roztok 14,2 g hydroxidu sodného v 47 ml vody.

Takto získaná směs se důkladně promíchala a nechala se stát 2 hodiny, aby se vyloučila bílá sraženina. Sraženina se odfiltrovala a promyla se postupně dvěma dávkami po 200 ml vody a etanolu. Promytá sraženina se vysušila a získala se tak bílá pevná látka. Tato pevná látka se pak překrystalovala z metanolu, čímž se získalo 41,2 g (býtěžek: 74,8 % teorie) beta-piperidinopropiufenonoximu ve formě šedobílého šupinového produktu.

Stejným způsobem, jak bylo shora popsáno, byly získány následující sloučeniny:



X = H, Z =  : teplota tání 150,5 až 151,5 °C

X = H, Z =  : teplota tání 154 až 156 °C

$X = H$, $Z = \text{N}$  : teplota tání 141 až 142 °C

$X = H$, $Z = N(C_2H_5)_2$: teplota tání 93,5 až 94,5 °C

$X = p\text{-CH}_3$, $Z = \text{N}$  : teplota tání 89 až 90,5 °C

$X = m\text{-CH}_3$, $Z = \text{N}$  : teplota tání 127 až 129 °C

$X = p\text{-CH}_3$, $Z = \text{N}$  : teplota tání 175 až 178 °C

$X = p\text{-OCH}_3$, $Z = \text{N}$  : teplota tání 132 až 134 °C

P ř í k l a d 3 Referenční

Příprava 1-(3-amino-3-fenylpropyl)piperidindioxalátu

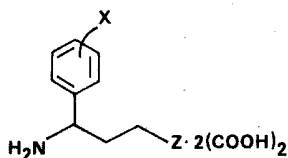
K roztoku 23,2 g beta-piperidinopropiofenonoximu v 200 ml kyseliny mravenčí se za současného míchání přidalo po částech 19,6 g zinkového prachu. výsledná směs vyvíjela teplo, čímž se její teplota zvýšila. Když teplota směsi dosáhla 65 °C, přerušilo se přidávání zinkového prachu. Potom se v přidávání zinkového prachu pokračovalo s přestávkami, aby se teplota směsi udržela v rozmezí 60 až 65 °C. Když bylo zjištěno, že přidávek zinkového prachu již nezpůsobuje vývin tepla, přidala se celá zbývající část zinečného prachu najednou k reakční směsi. Směs se pak míchala další 2 hodiny. Nerozpustné látky se odfiltrovaly a promyly se 100 ml kyseliny mravenčí. Filtrát a promývací vody se spojily a odpařily se za sníženého tlaku.

Ke zbytku se přidalo 200 ml vody. Výsledný vodný roztok byl přidavkem vodného roztoku hydroxidu sodného upraven na pH 8 a promyl se chloroformem. Vodný roztok se pak upravil na pH 11 přidavkem vodného roztoku hydroxidu sodného a extrahoval se chloroformem. Extrakt se vysušil nad síranem sodným. Vysušený extrakt se odpařil pod sníženým tlakem, aby se odstranilo rozpouštědlo. Tím se získala surová báze připravovaného produktu.

Surový produkt se rozpustil v 200 ml etanolu a k tomuto roztoku se přidal roztok 25,2 g dihydrátu kyseliny šťavelové v 200 ml etanolu. Směs se nechala stát, aby se vyloučily bílé krystaly.

Krystaly se odfiltrovaly, promyly se etanolem a vysušily se, čímž se získalo 27,9 g (výtěžek; 70 % teorie) 1-(3-amino-3-fenylpropyl)piperidindioxalátu.

Stejným způsobem, jak bylo shora popsáno, byly získány následující sloučeniny:



$X = H$, $Z = \text{N}$  : teplota tání 190 až 191 °C (rozklad)

$X = H$, $Z = \text{N}$  : teplota tání 178 až 180 °C (rozklad)

X = H, Z =  : teplota tání 182 až 184 °C (rozklad)

X = H, Z = N(C₂H₅)₂ : teplota tání 119 až 121 °C

X = m-CH₃, Z =  : teplota tání 178 až 180 °C

X = p-CH₃, Z =  : teplota tání 128 až 130 °C

Dioxaláty se mohou převést na volné kyseliny působením vodného alkalického roztoku.

P ř í k l a d 20

Přípravek ve formě pelet

Byly připraveny pelety (po 20 mg) obsahující:

chinaldinové sloučeniny (účinné složky)	50 mg
laktosy	103 mg
škrobu	50 mg
stearátu hořečnatého	2 mg
hydroxypropylcelulósy	15 mg

P ř í k l a d 21

Přípravek ve formě tobolek

Byly připraveny tvrdé tobolky s želatinovým pouzdem obsahující po 350 mg náplně sestávající z

chinaldinové sloučeniny (účinné složky)	40 mg
laktósy	200 mg
škrobu	70 mg
polyvinylpyrrolidonu	5 mg
krystalické celulósy	35 mg

P ř í k l a d 22

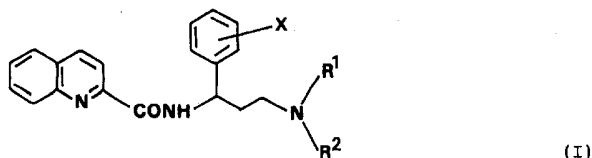
Přípravek ve formě

Byly připraveny jednogramové granule obsahující:

chinaldinové sloučeniny (účinné složky)	200 mg
laktósy	450 mg
kukuřičného škrobu	300 mg
hydroxypropylcelulósy	50 mg

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy chinaldinamidového derivátu obecného vzorce I



kde R^1 a R^2 značí nezávisle na sobě alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo R^1 a R^2 tvoří dohromady ve spojení se sousedním atomem dusíku 5 až 7členný kruh a X značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, a jeho adiční soli s chlorovodíkovou kyselinou, bromovodíkovou kyselinou, sírovou kyselinou, fosforečnou kyselinou, citronovou kyselinou, fumarovou kyselinou, maleinovou kyselinou, kyselinou vinnou, kyselinou šťavelovou, methansulfonovou kyselinou nebo p-toluensulfonovou kyselinou, vyznačující se tím, že se nechá reagovat chinaldinová kyselina vzorce II



nebo její reaktivní derivát zvolený ze skupiny, zahrnující halogenid kyseliny chinaldinové, smíšený anhydrid kyseliny chinaldinové a monoalkylkarboxylové kyseliny, anhydrid chinaldinové kyseliny a p-nitrofenylester chinaldinové kyseliny, se sloučeninou obecného vzorce III



ke R^1 , R^2 a X mají shora uvedený význam, a sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede na shora uvedenou sůl.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce mezi chinaldinovou kyselinou obecného vzorce II a sloučeninou obecného vzorce III provádí za přítomnosti kondenzačního činidla zvoleného ze skupiny, zahrnující N,N'-dicyklohexylkarbodiimid, kombinaci N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu s N-hydroxysukcinimidem a kombinaci N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu s 1-hydroxybenzotriazolem.

255880

1

