

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 931855 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **931855**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification

C07D401/12

C07D215/54

C07D401/06

C07D405/14

C07D413/12

C07D417/12

C07D471/04

C07D487/04

C07D513/04

C07D239/74

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **23.04.1993**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **23.04.1993**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **25.10.1993**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

24.04.1992 JP 4-106424 14.05.1992 JP 4-121887

23.10.1992 JP 4-285865 26.02.1993 JP 5-037952

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Takeda Chemical Industries, Ltd, 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541, JAPANI, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Sohda, Takashi, Osaka 569, JAPANI, (JP)

2 • Makino, Haruhiko, Japan, JAPANI, (JP)

3 • Baba, Atsuo, Japan, JAPANI, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Boco IP Oy Ab, Itämerenkatu 5, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Kinoliini- ja kinatsoliinijohdannaisia sisältävät farmaseuttinen koostumus sekä uudet yhdisteet sitä varten

Farmaceutisk sammansättning som innehåller kinolin- och kinazolinderivat samt nya föreningar därför

Kinoliini- ja kinatsoliinijohdannaisia sisältävät farmaseuttiset koostumukset sekä uudet yhdisteet niitä varten

Farmaceutiska sammansättningar som innehåller kinolin- och kinazolinderivat samt nya föreningar därför

Tämä keksintö koskee anti-inflammatorista ainetta, etenkin ainetta artriitin hoitamiseksi, joka sisältää kinoliini- tai kinatsoliinijohdannaisia, ja uusia kinoliinijohdannaisia tai niiden suoloja, joita voidaan käyttää anti-inflammatorisena aineena.

Artriitti on inflammatorinen artroosien sairaus. Pääesimerkkeinä artriitista mainittakoon nivelreuma ja sitä vastaavat sairaudet, jolloin havaitaan tulehdusta artrooseissa.

Näistä sairauksista nivelreuma, jota nimitetään myös krooniseksi reumatismiksi, on pitkäaikainen moniniveltulehdus, jonka päävammana on inflammatoriset muutokset nivelkapseleiden sisäkerrosten synoviaalisessa kalvossa. Artriitti, kuten nivelreuma on progressiivinen ja aiheuttaa nivelhäiriöitä, kuten nivelen deformaatiota, tetaniaa tai vastaavia. Silloin, kun ei suoriteta tehokasta hoitoa ja sairaus pahenee, syntyy usein vakavia fysikaalisia häiriöitä.

Tähän asti tällaisen artriitin hoidossa on käytetty kemoterapiaa käyttämällä steroideja, kuten lisämunuaishormoneja (esim. kortisonia jne.) tai vastaavia, ei-steroidisia anti-inflammatorisia aineita, kuten aspiriinia, piroksikaamia, indometasiinia tai vastaavia, kultavalmisteita, kuten kultatiomalaattia tai vastaavia, antireumaattisia aineita, kuten klorokiniinivalmisteita, D-penisillamiinia tai vastaavia, kihtiä estäviä aineita, kuten kolkisiiniä tai vastaavia, immunosuppressiivisia aineita, kuten syklofosfamidia, atsatiopriiniä, metotreksaattia, levamisolia tai vastaavia.

Kemoterapiassa käytettävissä lääkeaineissa esiintyy kuitenkin ongelmia, kuten vakavia sivuvaikutuksia, sivuvaikutuksia, jotka vaikeuttavat niiden pitkäaikaiskäyttöä, riittämätön tehokkuus, tehottomuus artriittia vastaan, jossa on jo kehittynyt symptomit.

Tästä syystä artriitin kliinisessä hoidossa on vaadittu artriitin profylaksiaa ja hoitoa varten lääkeaineita, joiden toksisuus on alhainen ja joilla on erinomaisia vaikutuksia.

Tämän keksinnön eräänä tehtävänä on saada aikaan uusi anti-inflammatorinen aine, joka sisältää kinoliini- tai kinatsoliini johdannaisista.

Tämän keksinnön tehtävänä on edelleen saada aikaan uusia kinoliini- tai kinatsoliini johdannaisia, joita voidaan käyttää anti-inflammatorisena aineena.

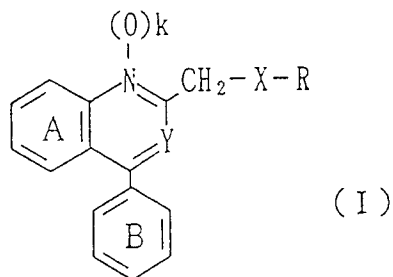
Edelleen tämän keksinnön tehtävänä on saada aikaan menetelmiä yllä mainittujen kinoliini- tai kinatsoliini johdannaisten valmistamiseksi.

Tämän keksinnön nämä tehtävät samoin kuin muut tehtävät ja edut selviävät alan ammattihenkilölle seuraavasta selityksestä.

Tämän keksinnön keksijät ovat todenneet, että kinoliini- tai kinatsoliini johdannaisilla, joihin on kiinnitetty mahdollisesti hapetettu rikkiatomi, happiatomi tai alkyleeniryhmä niiden 2-asemiin metyleeniryhmän kautta, on antiartriittinen aktiivisuus, anti-inflammatorinen aktiivisuus, antipyreettinen ja analgeettinen aktiivisuus, anti-IL-1-aktiivisuus, antigeeni-responsiivista T-solukasvua inhiboiva aktiivisuus ja vastaavia ja niitä voidaan käyttää anti-inflammatorisina aineina. Siten on saatu aikaan tämä keksintö.

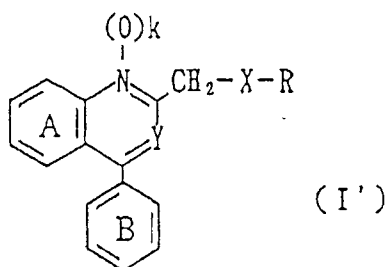
Näin ollen tämän keksinnön mukaisesti saadaan aikaan:

(1) anti-inflammatorinen aine, joka sisältää kaavan (I)



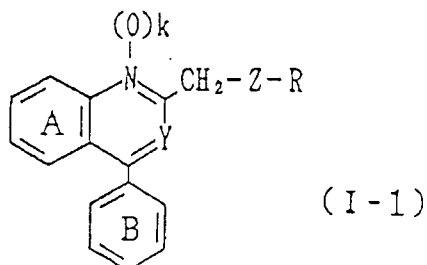
mukaista yhdistettä tai sen suolaa, jossa kaavassa Y on typpi-atomi tai C-G (jossa G on karboksyyli, joka voi olla esteröity), X on mahdollisesti hapetettu rikki-atomi, happi-atomi tai $-(CH_2)_q-$ (jossa q on kokonaisluku 1 - 5), R merkitsee mahdollisesti substituoitua hiilivetyryhmää tai mahdollisesti substituoitua heterosyklistä ryhmää, jossa renkaan muodostava hiili-atomi on kiinnittynyt tähteeseen X, kumpikin renkaista A ja B voi mahdollisesti sisältää vähintään yhden substituentin, ja k on 0 tai 1,

(2) kaavan (I')

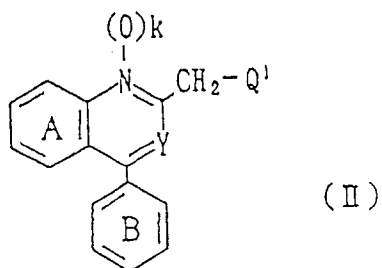


mukainen yhdiste tai sen suola, jossa kaavassa Y on C-G (jossa G on karboksyyli, joka voi olla esteröity), X on mahdollisesti hapetettu rikki-atomi, happi-atomi tai $-(CH_2)_q-$ (jossa q on kokonaisluku 1 - 5), R merkitsee mahdollisesti substituoitua hiilivetyryhmää tai mahdollisesti substituoitua heterosyklistä ryhmää, jossa renkaan muodostava hiili-atomi on kiinnittynyt tähteeseen X, kumpikin renkaista A ja B voi mahdollisesti sisältää vähintään yhden substituentin, ja k on 0 tai 1,

(3) menetelmä kaavan (I-1)



mukaisen yhdisteen tai sen suolan valmistamiseksi, jossa kaavassa Y on C-G (jossa G on karboksyyli, joka voi olla esteröity), Z on mahdollisesti hapetettu rikkiatomi, R merkitsee mahdollisesti substituoitua hiilivetyryhmää tai mahdollisesti substituoitua heterosyklistä ryhmää, jossa renkaan muodostava hiiliatomi on kiinnittynyt tähteeseen Z, kumpikin renkaista A ja B voi mahdollisesti sisältää vähintään yhden substituentin, ja k on 0 tai 1, jossa menetelmässä kaavan (II)



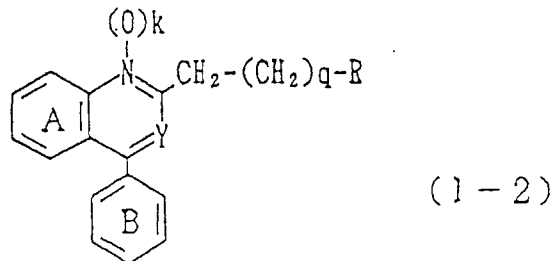
mukainen yhdiste tai sen suola, jossa Q¹ on poistuva ryhmä, Y on C-G (jossa G on karboksyyli, joka voi olla esteröity), kumpikin rengas A ja B voi mahdollisesti sisältää vähintään yhden substituentin ja k on 0 tai 1, saatetaan reagoimaan kaavan (III)

R-SH

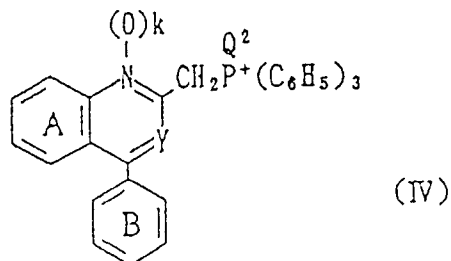
(III)

mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R merkitsee mahdollisesti substituoitua hiilivetyatomia tai mahdollisesti substituoitua heterosyklistä ryhmää, jossa renkaan muodostava hiiliatomi on kiinnittynyt rikkiatomiin, ja tarvittaessa saatava yhdiste alistetaan hapetukseen, ja

(4) menetelmä kaavan (I-2)



mukaisen yhdisteen tai sen suolan valmistamiseksi, jossa kaavassa Y on C-G (jossa G on karboksyyli, joka voi olla esteröity), R merkitsee mahdollisesti substituoitua hiilivetyryhmää tai mahdollisesti substituoitua heterosyklistä ryhmää, jossa renkaan muodostava hiiliatomi on kiinnittynyt ryhmään $-(CH_2)_q-$ (jossa q merkitsee kokonaislukua 1 - 5), kumpikin renkaista A ja B voi mahdollisesti sisältää vähintään yhden substituentin ja k on 0 tai 1, jossa menetelmässä kaavan (IV)



mukainen yhdiste, jossa Y on C-G (jossa G on karboksyyli, joka voi olla esteröity), Q^2 merkitsee halogeeniatomia, kumpikin renkaista A ja B voi mahdollisesti sisältää vähintään yhden substituentin ja k on 0 tai 1, saatetaan reagoimaan kaavan (V)



mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R merkitsee mahdollisesti substituoitua hiilivetyatomia tai mahdollisesti substituoitua heterosyklistä ryhmää, jossa renkaan muodostava hiiliatomi on kiinnittynyt ryhmään $-(CH_2)_{q-1}-$ (jossa q merkitsee kokonaislukua 1 - 5), ja alistetaan saatava yhdiste pelkistykseen.

Esimerkkeinä tähteen R esittämästä hiilivetyryhmästä kaavoissa (I), (I'), (I-1), (I-2), (III) ja (V) mainittakoon alifaattisen ketjun omaavat hiilivetyryhmät, alifaattiset sykliset hiilivetyryhmät, aromaattiset hiilivetyryhmät ja vastaavat.

Alifaattisen ketjun omaavia hiilivetyryhmiä ovat suoraketjuiset tai haarautuneet alifaattiset hiilivetyryhmät, kuten alkyyli, etenkin C₁₋₁₀-alkyyli, alkenyyli, etenkin C₂₋₁₀-alkenyyli, C₂₋₁₀-alkynyyli ja vastaava.

Edullisina esimerkkeinä alkyylistä mainittakoon metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, sek-butyyli, tert-butyyli, pentyyli, isopentyyli, neopentyyli, tert-pentyyli, 1-etyylipropyyli, heksyyli, isoheksyyli, 1,1-dimetyyli-butyyli, 2,2-dimetyylibutyyli, 3,3-dimetyylibutyyli, 2-etyyli-butyyli, heksyyli, pentyyli, oktyyli, nonyyli, dekyyli ja vastaavat.

Edullisina esimerkkeinä alkenyylistä mainittakoon vinyyli, allyyli, isopropenyyli, 1-propenyyli, 2-metyyli-1-propenyyli, 1-butenyyli, 2-butenyyli, 3-butenyyli, 2-etyyli-1-butenyyli, 3-metyyli-2-butenyyli, 1-pentenyyli, 2-pentenyyli, 3-pentenyyli, 4-pentenyyli, 4-metyyli-3-pentenyyli, 1-heksenyyli, 2-heksenyyli, 3-heksenyyli, 4-heksenyyli, 5-heksenyyli ja vastaavat.

Edullisina esimerkkeinä alkynyylistä mainittakoon etynyyli, 1-propynyyli, 2-propynyyli, 1-butyynyli, 2-butyynyli, 3-butyynyli, 1-pentyynyli, 2-pentyynyli, 3-pentyynyli, 4-pentyynyli, 1-heksynyli, 2-heksynyli, 3-heksynyli, 4-heksynyli, 5-heksynyli ja vastaavat.

Alifaattisia syklisiä hiilivetyryhmiä ovat tyydyttyneet tai tyydyttymättömät alifaattiset sykliset hiilivetyryhmät, kuten sykloalkyyli, sykloalkenyyli, sykloalkadienyyli ja vastaavat.

Edullisina sykloalkyylin esimerkkeinä mainittakoon syklopropyyli, syklobutyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli, sykloheptyyli,

syklo-oktyyli, bisyklo[2.2.1]heptyyli, bisyklo[2.2.2]oktyyli, bisyklo[3.2.1]oktyyli, bisyklo[3.2.2]nonyyli, bicyklo[3.3.1]nonyyli, bisyklo[4.2.1]nonyyli, bisyklo[4.3.1]dekyyli ja vastaavat.

Edullisina esimerkkeinä sykloalkenyylistä mainittakoon 2-syklopenten-1-yyli, 3-syklopenten-1-yyli, 2-sykloheksen-1-yyli, 3-sykloheksen-1-yyli ja vastaavat.

Edullisina esimerkkeinä sykloalkadienyylistä mainittakoon 2,4-syklopentadien-1-yyli, 2,4-sykloheksadien-1-yyli, 2,5-sykloheksadien-1-yyli ja vastaavat.

Aromaattisia hiilivetyryhmiä ovat monosykliset tai kondensoituneet polysykliset aromaattiset hiilivetyryhmät. Edullisina esimerkkeinä mainittakoon C_6-14 -aryyli, kuten fenyyli, naftyyli, antryyli, fenantryyli, asenaftylenyyli ja vastaavat. Näistä etenkin fenyyli, 1-naftyyli, 2-naftyyli ja vastaavat ovat edullisia.

Tähteen R kaavoissa (I), (I'), (I-1), (I-2), (III) ja (V) esittämä heterosyklinen ryhmä merkitsee aromaattista heterosyklistä ryhmää tai tyydyttynyttä tai tyydyttymätöntä ei-aromaattista heterosyklistä ryhmää (alifaattista heterosyklistä ryhmää), joissa jokaisessa rengasjärjestelmän muodostavana atomina (renkaan muodostavana atomina) on vähintään yksi heteroatomi, joka on happi, rikki tai typpi. Heterosyklinen ryhmä on kiinnittynyt yllä tähteellä X määriteltyn ryhmään sen renkaan muodostavan hiiliatomin kautta.

Aromaattinen heterosyklinen ryhmä käsittää aromaattisia monosyklisiä heterosyklisiä ryhmiä, aromaattisia kondensoituneita heterosyklisiä ryhmiä ja vastaavia.

Aromaattisten monosyklisten heterosyklisten ryhmien edullisina esimerkkeinä mainittakoon furyyli, tienyyli, pyrrolyyli, oksatsolyyli, isoksatsolyyli, tiatsolyyli, isotiatsolyyli, imidatsolyyli, pyratsolyyli, 1,2,3-oksadiatsolyyli, 1,2,4-oksadiatso-

lyyli, 1,3,4-oksadiatsolyyli, furatsanyyli, 1,2,3-tiadiatsolyyli, 1,2,4-tiadiatsolyyli, 1,3,4-tiadiatsolyyli, 1,2,3-triatsolyyli, 1,2,4-triatsolyyli, tetratsolyyli, pyridyyli, pyridatsinyyli, pyrimidinyyli, pyratsinyyli, triatsinyyli ja vastaavat.

Aromaattisten kondensoituneiden heterosyklisten ryhmien edullisina esimerkkeinä mainittakoon bentsofuranyyli, isobentsofuranyyli, bentso[b]tienyyli, indolyyli, isoindolyyli, 1H-indatsolyyli, bentsoimidatsolyyli, bentsoksatsolyyli, 1,2-bentsisoksatsolyyli, bentsotiatsolyyli, 1,2-bentsoisotiatsolyyli, 1H-bentsotriatsolyyli, kinolyyli, isokinolyyli, kinnolinyyli, kinatsolinyyli, kinoksalinyyli, ftalatsinyyli, naftyridinyyli, purinyyli, pteridinyyli, karbatsolyyli, α -karbolinyyli, β -karbolinyyli, γ -karbolinyyli, akridinyyli, fenoksatsinyyli, fenotiatsinyyli, fenatsinyyli, fenoksatiinyyli, tiantrenyyli, fenantridinyyli, fenantrolinyyli, indolitsinyyli, pyrrolo[1,2-b]-pyridatsinyyli, pyratsolo[1,5-a]pyridyyli, imidatso[1,2-a]-pyridyyli, imidatso[1,5-a]pyridyyli, imidatso[1,2-b]pyridatsinyyli, imidatso[1,2-a]pyrimidinyyli, 1,2,4-triatsolo[4,3-a]-pyridyyli, 1,2,4-triatsolo[4,3-b]pyridatsonyyli ja vastaavat.

Ei-aromaattisten heterosyklisten ryhmien edullisina esimerkkeinä mainittakoon oksiranyyli, atsetidinyyli, oksetanyyli, tietanyyli, pyrrolidinyyli, tetrahydrofuryyli, tiolanyyli, piperidyyli, tetrahydropyranyyli, morfolinyyli, tiomorfolinyyli, piperatsinyyli ja vastaavat.

Jokaisessa yllä mainituista alifaattisen ketjun omaavista hiilivetyryhmistä, alifaattisista syklistä hiilivetyryhmistä, aromaattisista hiilivetyryhmistä, heterosyklisistä ryhmistä ja vastaavista voi olla vähintään yksi, edullisesti 1 - 3 sopivaa substituenttia.

Esimerkkeinä substituentteista mainittakoon C₁₋₆-alkyyli, C₂₋₆-alkenyli, C₂₋₆-alkynyli, sykloalkyyli, ariyli, aromaattiset heterosykliset ryhmät, ei-aromaattiset heterosykliset ryhmät, aralkyyli, amino, N-monosubstituoitu amino, N,N-disubstituoitu

amino, amidino, asyyli, karbamoyyli, N-monosubstituoitu karbamoyyli, N,N-disubstituoitu karbamoyyli, sulfamoyyli, N-monosubstituoitu sulfamoyyli, N,N-disubstituoitu sulfamoyyli, karboksyyli, alempialkoksikarbonyyli, jossa on C₁₋₆-alkoksi, hydroksyyli, C₁₋₆-alkoksi, C₂₋₆-alkenylylioksi, sykloalkylylioksi, aralkylylioksi, aryylioksi, merkapto, C₁₋₆-alkyylitio, aralkyylitio, aryylylitio, sulfo, syano, atsido, nitro, nitroso, halogeeni ja vastaavat.

Silloin kun kaavan (I), (I'), (I-1), (I-2), (II) tai (IV) mukainen yhdiste on kinoliinijohdannainen, nimittäin silloin, kun Y on C-G, esimerkkeinä tähteen G esittämästä esteröidystä karboksyylistä mainittakoon alkylylioksikarbonyyli ja aralkylylioksikarbonyyli.

Esimerkkeinä alkylylioksikarbonyylin alkyylistä mainittakoon C₁₋₆-alkyyli, kuten metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, sek-butyyli, tert-butyyli ja vastaavat.

Aralkylylioksikarbonyylin aralkyyli merkitsee alkyyliä, jossa on aryyli substituenttina (aryylialkyyli). Esimerkkeinä aryylistä mainittakoon fenyyli, naftyyli ja vastaavat. Aryyllissä voi olla sama substituentti kuin tähteen R esittämässä aryyllissä. Alkyylinä C₁₋₆-alkyyli on etenkin edullinen. Aralkyylin edullisina esimerkkeinä mainittakoon bentsyyli, fenyylietyyli, 3-fenyylipropyyli, (1-naftyyli)metyyli, (2-naftyyli)metyyli ja vastaavat. Näistä etenkin edullisia ovat bentsyyli, fenyylietyyli ja vastaavat.

Tähteiden X ja Z esittämänä mahdollisesti hapetettuna rikkiatominä on tio, sulfinyyli tai sulfonyyli.

Esimerkkeinä tähteen Q¹ kaavassa (II) esittämästä poistuvasta ryhmästä mainittakoon halogeeni, etenkin kloori, bromi tai jodi, hydroksyyli, joka on aktivoitu esteröimällä esim. orgaanisilla sulfonihappotähteillä (esim. p-tolueenisulfonyylioksi, metaanisulfonyylioksi jne.) ja orgaanisilla fosforihappotäh-

teillä (esim. difenyylifosforyylioksi, dibentsyylifosforyylioksi, dimetyylifosforyylioksi jne.) ja vastaavat.

Esimerkkeinä tähteen Q^2 kaavassa (IV) esittämästä halogeeniatomista mainittakoon kloori, bromi ja jodi.

Renkaassa A ja renkaassa B kaavoissa (I), (I'), (I-1), (I-2), (II) ja (IV) voi olla yksi tai useampi substituentti. Esimerkkeinä substituentaista mainittakoon halogeeni, nitro, mahdollisesti substituoitu alkyylili, mahdollisesti substituoitu hydroksyyli, mahdollisesti substituoitu tioli, mahdollisesti substituoitu amino, mahdollisesti substituoitu asyyli, mahdollisesti esteröity karboksyyli ja mahdollisesti substituoitujen aromaattiset sykliset ryhmät.

Esimerkkeinä substituenttina esiintyvistä halogeenista mainittakoon fluori, kloori, bromi ja jodi. Etenkin edullisia ovat fluori ja kloori.

Mahdollisesti substituoitu alkyylili voi olla suoraketjuinen, haarautunut tai syklinen C_{1-10} -alkyyli, kuten metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, sek-butyyli, tert-butyyli, pentyyli, isopentyyli, neopentyyli, heksyyli, heptyyli, oktyyli, nonyyli, dekyyli, syklopropyyli, syklobutyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli, sykloheptyyli tai vastaava.

Esimerkkeinä mahdollisesti substituoitusta hydroksyylistä mainittakoon hydroksyyli, hydroksyyli, jossa on sopiva substituentti, etenkin ryhmä, jota käytetään hydroksyylin suojarahmänä, kuten alkoksi, alkenyylioksi, aralkyylioksi, asyylioksi, aryylioksi ja vastaavat.

Esimerkkeinä alkoksista mainittakoon C_{1-10} -alkoksi, kuten metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi, butoksi, isobutoksi, sek-butoksi, tert-butoksi, pentoksi, isopentoksi, neopentoksi, heksyylioksi, heptyylioksi, nonyylioksi, syklobutoksi, syklopentoksi, sykloheksyylioksi ja vastaavat. Esimerkkeinä alkenyylioksista mainittakoon C_{1-10} -alkenyylioksi, kuten allyylioksi,

krotyylioksi, 2-pentenyylioksi, 3-heksenyylioksi, 2-syklopentenylimetoksi, 2-sykloheksenyyylimetoksi ja vastaavat. Esimerkkeinä aralkyylioksista mainittakoon fenyyli- C_{1-4} -alkyylioksi, bentsyylioksi, fenyylietyylioksi ja vastaavat.

Edullisina esimerkkeinä asyylioksista mainittakoon C_{2-4} -alkanoyylioksi, kuten asetyylioksi, propionyylioksi, n-butyryylioksi, iso-butyryylioksi ja vastaavat. Esimerkkeinä ayylioksista mainittakoon fenoksi, 4-kloorifenoksi ja vastaavat.

Esimerkkeinä mahdollisesti substituoidusta tiolista mainittakoon tioli, tioli, jossa on sopiva substituentti, etenkin ryhmä, jota käytetään tiolin suojaryhmänä, kuten alkyylitio, aralkyylitio, asyylitio ja vastaavat.

Alkyylition edullisina esimerkkeinä mainittakoon C_{1-10} -alkyylitio, kuten metyylitio, etyylitio, propyylitio, isopropyylitio, butyylitio, isobutyylitio, sek-butyylitio, tert-butyylitio, pentyylitio, isopentyylitio, neopentyylitio, heksyylitio, heptyylitio, nonyylitio, syklobutyylitio, syklopentyylitio, sykloheksyylitio ja vastaavat.

Esimerkkeinä aralkyyliitiosta mainittakoon fenyyli- C_{1-4} -alkyylitio, kuten bentsyylitio, fenyylietyylitio ja vastaavat.

Esimerkkeinä asyyliitiosta mainittakoon C_{2-4} -alkanoyylitio, kuten asetyylitio, propionyylitio, n-butyryylitio, iso-butyryylitio ja vastaavat.

Esimerkkeinä mahdollisesti substituoidusta aminosta mainittakoon amino, jossa on 1 tai 2 substituenttia, jona on C_{1-10} -alkyyli, C_{1-10} -alkenyyli tai aromaattinen ryhmä, esimerkiksi metyyliamino, dimetyyliamino, etyyliamino, dietyyliamino, dibutyyliamino, diallyyliamino, sykloheksyyliamino, fenyyliamino, N-metyyli-N-fenyyliamino ja vastaavat.

Esimerkkeinä mahdollisesti substituoidusta asyylistä mainittakoon formyylitio, karbonyyli, johon on kiinnittynyt C_{1-10} -alkyy-

li, C_{1-10} -alkenylyli tai aromaattinen ryhmä, kuten asetyyli, propionylyli, butyryyli, isobutyryyli, valeryyli, isovaleryyli, pivaloyyli, heksanoyyli, heptanoyyli, oktanoyyli, syklobutanoyyli, syklopentanoyyli, sykloheksanoyyli, sykloheptanoyyli, krotonyyli, 2-sykloheksenikarbonyyli, bentsoyyli, nikotinyyli ja vastaavat.

Esimerkkeinä mahdollisesti esteröidystä karboksyylistä mainittakoon karboksyyli, alkylylioksikarbonyyli, aralkylylioksikarbonyyli ja vastaavat. Esimerkkeinä alkylylioksikarbonyylin alkylylistä mainittakoon C_{1-6} -alkylyli, kuten metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, sek-butyyli, tert-butyyli ja vastaavat.

Aralkylylioksikarbonyylin aralkylyli merkitsee alkylyliä, jossa on aryyli substituenttina (aryylialkylyli). Esimerkkeinä aryylistä mainittakoon fenyyli, naftyyli ja vastaavat. Näissä ryhmissä voi olla sama substituentti kuin yllä tähteen R esittämässä aromaattisessa syklisessä ryhmässä. Alkylyli on C_{1-6} -alkylyli etenkin edullinen. Aralkylylin edullisina esimerkkeinä mainittakoon bentsoyyli, fenyylietyyli, 3-fenyylipropyyli, (1-naftyyli)metyyli, (2-naftyyli)metyyli ja vastaavat. Näistä etenkin edullisia ovat bentsoyyli ja fenyylietyyli.

Esimerkkeinä mahdollisesti substituoiduista aromaattisista syklisistä ryhmistä mainittakoon aromaattiset C_{6-14} -hiilivetyryhmät, kuten fenyyli, naftyyli, antryyli tai vastaavat, aromaattiset heterosykliset ryhmät, kuten pyridyyli, furyyli, tienyyli, imidatsolyyli, tiatsolyyli tai vastaavat.

Renkaan A ja renkaan B substituentti voi olla kummassakin renkaassa missä tahansa asemassa ja ne voivat olla samanlaisia tai erilaisia. Substituenttien määrä on 1 - 4. Kun renkaan A tai renkaan B substituentit ovat vierekkäin, vierekkäiset substituentit voivat olla liittyneitä toisiinsa kaavan $-(CH_2)_m-$ tai $-O-(CH_2)_n-O-$ mukaisen renkaan muodostamiseksi, joissa m merkitsee kokonaislukua 3 - 5 ja n merkitsee kokonaislukua 1 - 3. Näin muodostunut rengas käsittää 5-7-jäsenisiä renkaita,

jotka on muodostettu yhteen bentseenirenkaan hiiliatomeilla.

Kaavan (I) mukaisista yhdisteistä kaavan (I') mukaiset yhdisteet ovat uusia.

Edullisina esimerkkeinä kaavan (I') mukaisista yhdisteistä mainittakoon:

etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)sulfinyyli-metyyli]kinoliini-3-karboksylaatti (esimerkki 2),

etyyli-6,7-dimetoksi-4-(4-metyylifenyyli)-2-[(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)tiometyyli]kinoliini-3-karboksylaatti (esimerkki 33),

etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(4-metyyli-1,2,4-triat-sol-3-yyli)tiometyyli]kinoliini-3-karboksylaatti (esimerkki 35),

etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)tiometyyli]kinoliini-3-karboksylaatti (esimerkki 36),

etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-2-[(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)tiometyyli]kinoliini-3-karboksylaatti (esimerkki 69),

etyyli-6,7-dietoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)tiometyyli]kinoliini-3-karboksylaatti (esimerkki 72),

etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[2-(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)etyyli]kinoliini-3-karboksylaatti (esimerkki 87),

etyyli-2-[(2-bentsimidatsolyyli)sulfinyyli-metyyli]-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)kinoliini-3-karboksylaatti (esimerkki 3),

etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(5-fluori-bentsimidatsol-2-yyli)tiometyyli]kinoliini-3-karboksylaatti (esimerkki 54),

etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(bentsotiat-sol-2-yyli)tiometyyli]kinoliini-3-karboksylaatti (esimerkki 60),

etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(3,4-dihydro-4-oksokinatsolin-2-yyli)tiometyyli]kinoliini-3-karboksylaatti (esimerkki 64),

etyyli-6,7-dimetoksi-4-(4-metoksifenyyli)-2-[(bentsimidatsol-2-yyli)tiometyyli]kinoliini-3-karboksylaatti (esimerkki 27),

etyyli-6,7-dimetoksi-4-(4-metoksifenyyli)-2-[(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)tiometyyli]kinoliini-3-karboksylaatti (esimerkki 28),

etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(4-kloori-fenyyli)tiometyyli]kinoliini-3-karboksylaatti (esimerkki 42),

etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(pyrido-[1,2-a][1,3,4]triatsol-5-yyli)tiometyyli]kinoliini-3-karboksylaatti (esimerkki 66),

etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(4-kloori-fenyyli)metyylitiometyyli]kinoliini-3-karboksylaatti (esimerkki 41),

etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(bentsimidatsol-2-yyli)tiometyyli]kinoliini-3-karboksylaatti (esimerkki 53),

etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(6(1H)-pyrimidon-2-yyli)tiometyyli]kinoliini-3-karboksylaatti (esimerkki 45),

etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(3-hydroksi-pyridin-2-yyli)tiometyyli]kinoliini-3-karboksylaatti (esimerkki 46) tai

etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(2-tiatsolin-2-yyli)tiometyyli]kinoliini-3-karboksylaatti (esimerkki 47).

Suluissa esitetty esimerkin numero on myöhemmin esitettävän esimerkin numero.

Yhdisteen (I') edullisimpana esimerkkinä mainittakoon etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[2-(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)etyyli]kinoliini-3-karboksylaatti.

Tämän keksinnön mukaisen halutun yhdisteen (I) suolat ovat etenkin farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, kuten epäorgaanisten emästen kanssa muodostettuja suoloja, orgaanisten

emästen kanssa muodostettuja suoloja, epäorgaanisten happojen kanssa muodostettuja suoloja, orgaanisten happojen kanssa muodostettuja suoloja, emäksisten tai happamien aminohappojen kanssa muodostettuja suoloja tai vastaavia.

Edullisina esimerkkeinä epäorgaanisten emästen kanssa muodostetuista suoloista mainittakoon suolat, jotka on muodostettu alkalimetallien, kuten natriumin, kaliumin tai vastaavien kanssa, suolat, jotka on muodostettu maa-alkalimetallien, kuten kalsiumin, magnesiumin tai vastaavien kanssa, alumiinin kanssa muodostetut suolat, ammoniumsuolat ja vastaavat.

Edullisina esimerkkeinä orgaanisten emästen kanssa muodostetuista suoloista mainittakoon suolat, jotka on muodostettu trimetyyliamiinin, trietyyliamiinin, pyridiinin, pikoliinin, etanoliamiinin, dietanoliamiinin, trietanoliamiinin, disykloheksyyliamiinin, N,N'-dibentsyylietyleenidiamiinin tai vastaavien kanssa.

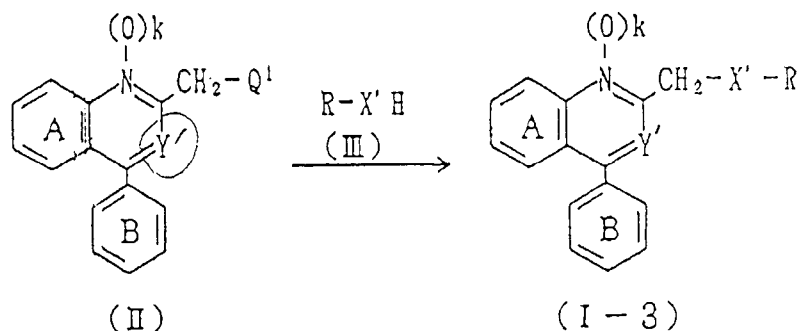
Edullisina esimerkkeinä epäorgaanisten happojen kanssa muodostetuista suoloista mainittakoon suolat, jotka on muodostettu kloorivetyhapon, bromivetyhapon, typpihapon, rikkihapon, fosforihapon tai vastaavien kanssa.

Edullisina esimerkkeinä orgaanisten happojen kanssa muodostetuista suoloista mainittakoon suolat, jotka on muodostettu muurahaishapon, etikkahapon, trifluorietikkahapon, fumaarihapon, oksaalihapon, viinihapon, maleiinihapon, sitruunahapon, meripihkahapon, omenahapon, metaanisulfonihapon, bentseenisulfonihapon, p-tolueenisulfonihapon tai vastaavien kanssa.

Edullisina esimerkkeinä emäksisten aminohappojen kanssa muodostetuista suoloista mainittakoon suolat, jotka on muodostettu arginiinin, lysiinin, ornitiinin tai vastaavien kanssa. Edullisina esimerkkeinä happamien aminohappojen kanssa muodostetuista suoloista mainittakoon suolat, jotka on muodostettu asparagiinihapon, glutamiinihapon tai vastaavien kanssa.

Yllä esitetty kaavan (I) mukainen yhdiste voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavasti.

Menetelmä A



joissa kaavoissa Y' on typpi-atomi tai C-G' (jossa G' on esteröity karboksyyli) ja muilla symboleilla on yllä määritelty merkitykset.

Tässä menetelmässä yhdisteet (II) ja (III) saatetaan reagoimaan sopivassa liuottimessa emäksen läsnäollessa yhdisteen (I-3) valmistamiseksi.

Esimerkkeinä liuottimista mainittakoon aromaattiset hiilivedyt (esim. bentseeni, tolueeni, ksyleeni jne.), eetterit (esim. dioksaani, tetrahydrofuraani, dimetoksietaani jne.), alkoholit (esim. metanoli, etanoli, propanoli jne.), etyyliasetaatti, asetonitriili, pyridiini, N,N-dimetyyli-formamidi, dimetyylisulfoksidi, kloroformi, dikloorimetaani, 1,2-dikloorietaani, 1,1,2,2-tetrakloorietaani, asetoni, 2-butanoni ja näiden sekaliuottimet.

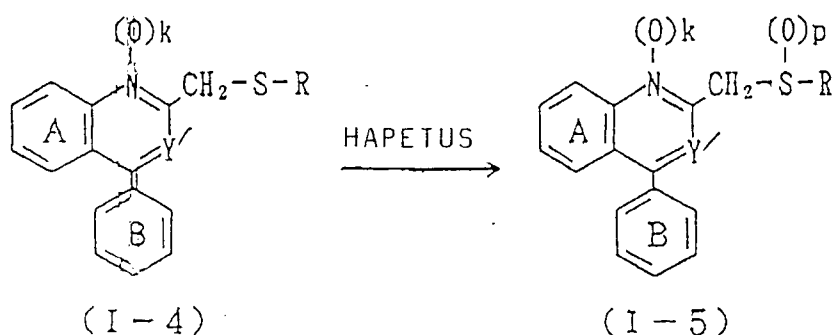
Esimerkkeinä emäksestä mainittakoon alkalimetallisuolat, kuten natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, kaliumkarbonaatti, natriumkarbonaatti, natriumbikarbonaatti tai vastaavat, hopeakarbonaatti (Ag_2CO_3), amiinit, kuten pyridiini, trietyyliamiini, N,N-dimetyylianiiliini tai vastaavat. Käytettävä emäksen määrä on n. 1 - 5 moolia yhdisteen (II) 1 moolia kohden.

Tämä reaktio suoritetaan normaalisti $-20^{\circ}\text{C:n} - 150^{\circ}\text{C:n}$, etenkin $-10^{\circ}\text{C:n} - 100^{\circ}\text{C:n}$ lämpötilassa.

Näin saatu kinoliini- tai kinatsoliinijohdannainen (I-3) voidaan eristää tai puhdistaa tunnettujen puhdistus- tai erotusmenetelmien mukaisesti, kuten konsentroimalla, konsentroidulla alennetussa paineessa, liuotinuuttamalla, kiteyttämällä, uudelleenkiteyttämällä, uudelleenjakamalla, kromatografialla tai vastaavalla tavalla.

Menetelmä B

Tässä menetelmässä yhdiste (I-4), nimittäin kaavan (I-3) mukainen yhdiste, jossa X' merkitsee rikkiatomia, alistetaan hapetukseen yhdisteen (I-5) valmistamiseksi.



joissa kaavoissa p on 1 tai 2 ja muilla symboleilla on yllä määriteltä merkitys.

Tämä hapetus voidaan suorittaa tavanomaisella tavalla käyttämällä hapetusainetta, kuten m -klooriperbentsoehappoa, vetyperoksidia, perestereitä, natriumperjodaattia tai vastaavaa.

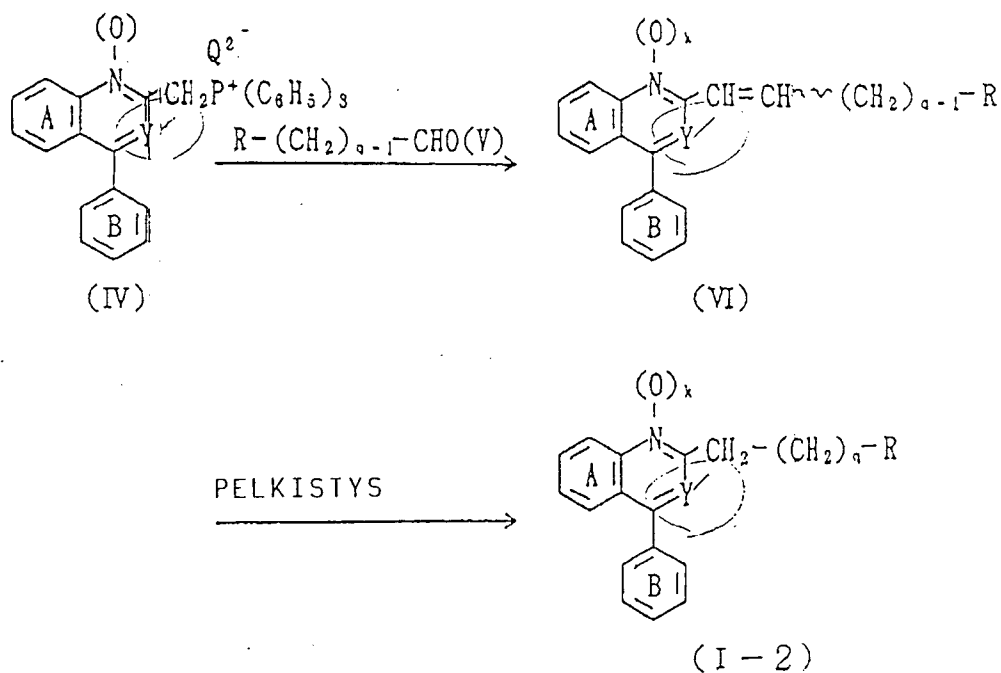
Silloin, kun hapetusainetta käytetään korkeintaan ekvimolaarisen määrä yhdisteen (I-4) suhteen, saadaan etenkin kaavan (I-5) mukainen yhdiste, jossa on p on 1. Kaavan (I-5) mukainen yhdiste, jossa p on 2, valmistetaan hapettamalla kaavan (I-5) mukainen yhdiste, jossa p on 1, kun hapetusainetta käytetään ekvimolaarisen määrän ylimäärä.

Tämä hapetus suoritetaan edullisesti liuottimessa, joka on inertti reaktio-olosuhteissa, kuten halogenoiduissa hiilivedyissä (esim. metyleenikloridi, kloroformi, dikloorietaani jne.), aromaattisissa hiilivedyissä (esim. bentseeni, tolueni jne.) ja alkoholeissa (esim. metanoli, etanoli, propanoli jne.).

Tämä reaktio suoritetaan korkeintaan huoneen lämpötilassa, edullisesti n. -50°C - 20°C :ssa tavallisesti 0,5 - 10 tunnin kuluessa.

Kinoliini- tai kinatsoliinijohdannainen (I-5) voidaan eristää ja puhdistaa tunnetuilla erotus- ja puhdistusmenetelmillä, kuten konsentroimalla, konsentroimalla alennetussa paineessa, liuotinuuttamalla, kiteyttämällä, uudelleenkiteyttämällä, uudelleenjakamalla, kromatografoimalla tai vastaavalla tavalla.

Menetelmä C



joissa kaavoissa jokaisella symbolilla on yllä määritelty merkitys.

Tässä menetelmässä aldehydijohdannainen (V) kondensoidaan fosfoniumsuolalla (IV), jolloin saadaan yhdiste (VI), joka alistetaan sitten pelkistykseen yhdisteen (I-2) valmistamiseksi.

Yhdisteiden (IV) ja (V) välinen kondensaatioreaktio suoritetaan sopivassa liuottimessa emäksen läsnäollessa.

Esimerkkeinä liuottimista mainittakoon alkoholit (esim. metanoli, etanoli, propanoli jne.), eetterit (esim. etyylieteri, dioksaani, tetrahydrofuraani, dimetoksietaani jne.), aromaattiset hiilivedyt (esim. bentseeni, tolueeni, ksyleeni jne.), dikloorimetaani, 1,2-dikloorietaani, N,N-dimetyyliformamidi, dimetyylisulfoksidi ja näiden liuottimien seokset.

Esimerkkeinä emäksestä mainittakoon alkalimetallihydridit (esim. natriumhydridi, kaliumhydridi jne.), alkoksidit (esim. natriumetoksidi, natriummetoksidi, kalium-tert-butoksidi jne.), orgaaniset litiumyhdisteet (esim. metyyllitium, butyyllitium, fenyyllitium jne.), natriumamidi ja vastaavat. Käytettävä emäksen määrä on edullisesti n. 1 - 1,5 moolia/1 mooli yhdistettä (IV).

Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti -50°C:n - 100°C:n, edullisesti -20°C:n - 50°C:n lämpötilassa. Reaktioaika on 0,5 - 20 tuntia.

Yhdiste (VI) saadaan (E)- ja (Z)-isomeerien seoksena uudelleen muodostuneen kaksoissidoksen johdosta. Eristämisen jälkeen tai eristämättä (E)- ja (Z)-isomeerit voidaan alistaa pelkistykseen yhdisteen (I-2) saamiseksi.

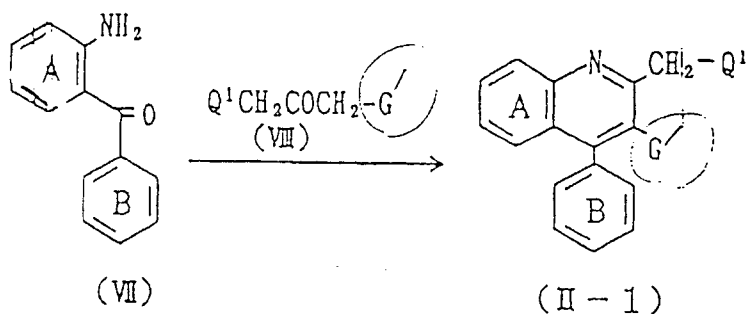
Tämä pelkistys suoritetaan tavanomaisten menetelmien mukaisesti liuottimessa katalysaattorin, kuten palladiumkatalysaattoreiden (esim. palladium-hiili, palladiummusta jne.), platina-katalysaattoreiden (esim. platinaoksidi jne.), Raney-nikkelin tai vastaavien läsnäollessa vedyn atmosfäärissä. Esimerkkeinä

liuottimesta mainittakoon alkoholit (esim. metanoli, etanoli, propanoli jne.), eetterit (esim. etyylietteri, dioksaani, tetrahydrofuraani, dimetoksietaani jne.), aromaattiset hiilivedyt (esim. bentseeni, tolueeni, ksyleeni jne.), dikloorimetaani, 1,2-dikloorietaani, etyyliasetatti, asetonitriili, asetoni, 2-butanoni, N,N-dimetyyliformamidi, dimetyylisulfoksiidi ja näiden sekaluottimet. Vetyatmosfäärin paine on 1 - 150 atm, edullisesti 1 - 20 atm.

Näin saatu kinoliini- tai kinatsoliinijohdannainen (I-2) voidaan eristää ja puhdistaa tunnettujen erotus- ja puhdistusmenetelmien avulla, kuten konsentroimalla, konsentroimalla alennetussa paineessa, liuotinuuttamalla, kiteyttämällä, uudelleenkiteyttämällä, uudelleenjakamalla, kromatografialla tai vastaavalla tavalla.

Tämän keksinnön lähtöaineet (II) ja (IV) voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavan menetelmän mukaisesti.

Menetelmä D



joissa kaavoissa kullakin symbolilla on yllä määritelty merkitys.

Tässä menetelmässä 2-aminobentsofenonijohdannainen (VII) ja yhdiste (VIII) saatetaan reagoimaan sopivassa liuottimessa hapon läsnäollessa yhdisteen (II-1) valmistamiseksi.

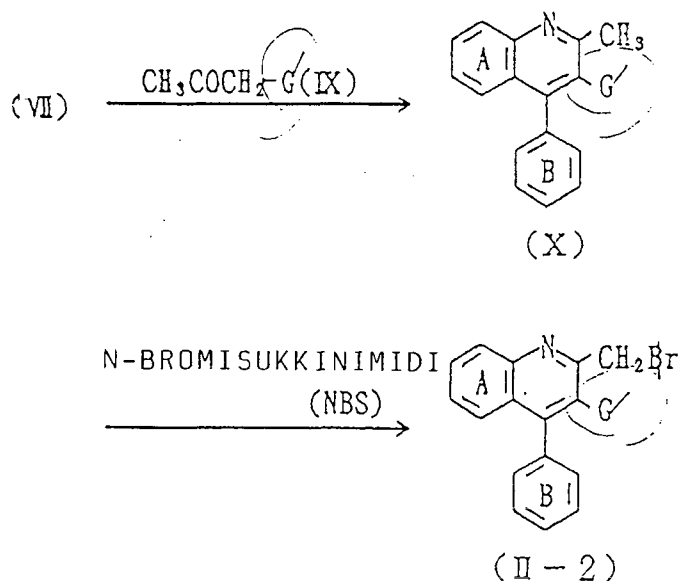
Esimerkkeinä liuottimesta mainittakoon aromaattiset hiilivedyt (esim. bentseeni, tolueeni, ksyleeni jne.), eetterit (dioksaani, tetrahydrofuraani, dimetoksietaani jne.), N,N-dimetyyli-formamidi, dimetyylisulfoksidi, kloroformi, dikloorimetaani, 1,2-dikloorietaani, 1,1,2,2-tetrakloorietaani, etikkahappo ja vastaavat.

Esimerkkeinä haposta mainittakoon Lewis-hapot (esim. aluminiumkloridi, sinkkikloridi jne.), p-tolueenisulfonihappo, rikkihappo, trifluorietikkahappo ja vastaavat. Käytettävä hapon määrä on edullisesti n. 0,05 - 0,5 moolia/1 mooli yhdistettä (VII).

Reaktio suoritetaan tavallisesti 20°C - 200°C:ssa, edullisesti n. 30°C - 150°C:ssa. Reaktioaika on 0,5 - 20 tuntia, etenkin 1 - 10 tuntia.

Näin saatu yhdiste (II-1) voidaan eristää ja puhdistaa tunnettujen erotus- ja puhdistusmenetelmien avulla, kuten konsentroidulla, konsentroidulla alennetussa paineessa, liuotinuuttamalla, kiteyttämällä, uudelleenkiteyttämällä, uudelleenjakamalla, kromatografialla tai vastaavalla tavalla.

Menetelmä E



joissa kaavoissa kullakin symbolilla on yllä määritelty merkitys.

Tässä menetelmässä 2-aminobentsofenonijohdannainen (VII) saatetaan reagoimaan asetetikkahappoesterijohdannaisen (IX) kanssa hapon läsnäollessa yhdisteen (X) valmistamiseksi. Yhdiste (X) bromataan sitten 2-bromimetyylikinoliinijohdannaisen (II-2) valmistamiseksi.

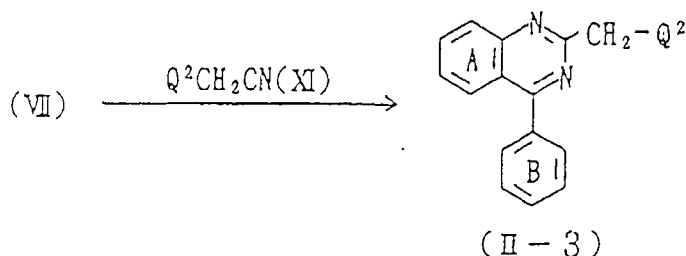
Yhdisteiden (VII) ja (IX) välinen reaktio voidaan suorittaa samalla tavalla kuin menetelmässä D.

Yhdisteen (X) bromaus voidaan suorittaa sopivassa liuottimessa vapaaradikaali-initiaattorin läsnäollessa tavanomaisten menetelmien mukaisesti.

Esimerkkeinä liuottimesta mainittakoon halogenoidut hiilivedyt, kuten hiilitetrakloridi, kloroformi, dikloorimetaani, 1,2-dikloorietaani, 1,1,2,2-tetrakloorietaani tai vastaavat. Esimerkkeinä vapaaradikaali-initiaattorista mainittakoon bentsoyyliperoksidi, 2,2-atsobis(isobutyronitriili) tai vastaavat. Vapaaradikaali-initiaattorin määrä on edullisesti n. 0,001 - 0,01 moolia/1 mooli yhdistettä (X). Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti 20° - 150°C:ssa, etenkin n. 30° - 100°C:ssa. Reaktioaika on 0,5 - 20 tuntia, etenkin 1 - 10 tuntia.

Näin saatu yhdiste (II-2) voidaan eristää ja puhdistaa tunnettujen erotus- ja puhdistusmenetelmien avulla, kuten konsentroidulla, konsentroidulla alennetussa paineessa, liuotinuuttamalla, kiteyttämällä, uudelleenkiteyttämällä, uudelleenjakamalla, kromatografialla tai vastaavalla tavalla.

Menetelmä F

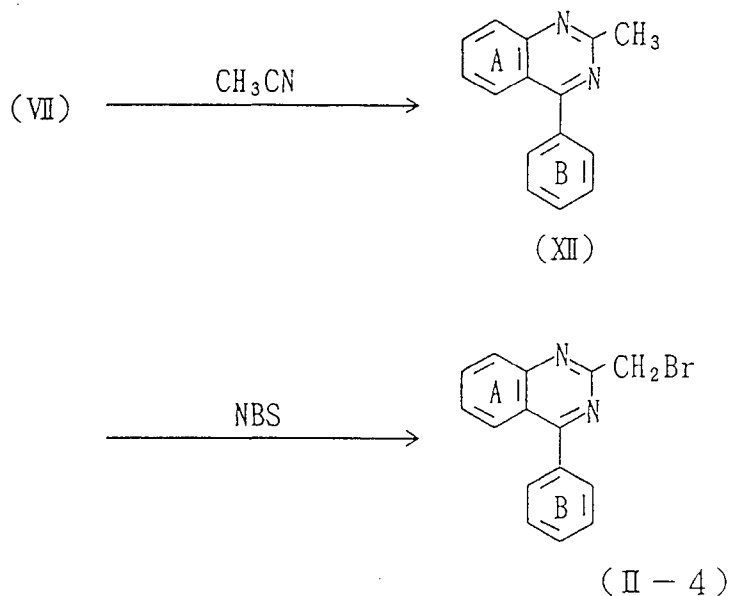


jolloin kullakin symbolilla on yllä määritelty merkitys.

Tässä menetelmässä 2-aminobentsofenonijohdannainen (VII) saatetaan reagoimaan halogeeniasetonitriilijohdannaisen (XI) kanssa 2-halogeenimetyylikinatsoliinijohdannaisen (II-3) valmistamiseksi. Yhdisteiden (VII) ja (XI) välinen reaktio suoritetaan käyttämällä yhdisteen (XI) ylimäärää liuottimena hapon läsnäollessa. Happona voidaan käyttää samoja happoja, joita on esitetty menetelmässä D. Käytettävä hapon määrä on n. 1 - 5 moolia, etenkin 1 - 2 moolia/1 mooli yhdistettä (VII). Reaktioaika on tavallisesti 0,5 - 30 tuntia, etenkin 1 - 10 tuntia. Reaktiolämpötila on tavallisesti 20° - 200°C, etenkin 30° - 150°C.

Näin saatu kinatsoliinijohdannainen (II-3) voidaan eristää ja puhdistaa tunnettujen erotus- ja puhdistusmenetelmien avulla, kuten konsentroimalla, konsentroimalla alennetussa paineessa, liuotinuuttamalla, kiteyttämällä, uudelleenkiteyttämällä, uudelleenjakamalla, kromatografialla tai vastaavalla tavalla.

Menetelmä G

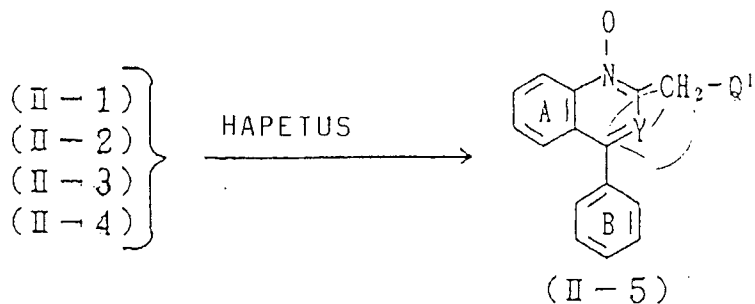


joissa kaavoissa kullakin symbolilla on yllä määritelty merkitys.

Tässä menetelmässä 2-aminobentsofenonijohdannainen (VII) saatetaan reagoimaan asetonitriilin kanssa 2-metyylikinatsoliinijohdannaisen (XII) valmistamiseksi. Yhdiste (XII) alistetaan sitten bromaukseen 2-bromimetyylikinatsoliinijohdannaisen (II-4) valmistamiseksi. Yhdisteen (VII) reaktio asetonitriilin kanssa suoritetaan samalla tavalla kuin menetelmässä F. Yhdisteen (XII) bromaus suoritetaan samalla tavalla kuin yhdisteen (X) bromaus menetelmässä E.

Kinatsoliinijohdannainen (II-4) voidaan eristää ja puhdistaa tunnettujen erotus- ja puhdistusmenetelmien avulla, kuten konsentroimalla, konsentroimalla alennetussa paineessa, liuotin-uuttamalla, kiteyttämällä, uudelleenkiteyttämällä, uudelleenjakamalla, kromatografialla tai vastaavalla tavalla.

Menetelmä H



jolloin kullakin symbolilla on yllä määritelty merkitys.

Tässä menetelmässä menetelmillä D, E, F ja G saadut yhdisteet (II-1), (II-2), (II-3) ja (II-4) hapetetaan yhdisteen (II-5) valmistamiseksi.

Tämä hapetus suoritetaan samalla tavalla käyttämällä hapetusainetta, kuten m-klooriperbentsoehappoa, vetyperoksidia, perestereitä, natriummetaperjodaattia tai vastaavia. Käytettävä hapetusaineen määrä on 1 - 5 moolia, etenkin 1 - 3 moolia/1 mooli yhdistettä (II-1), (II-2), (II-3) tai (II-4).

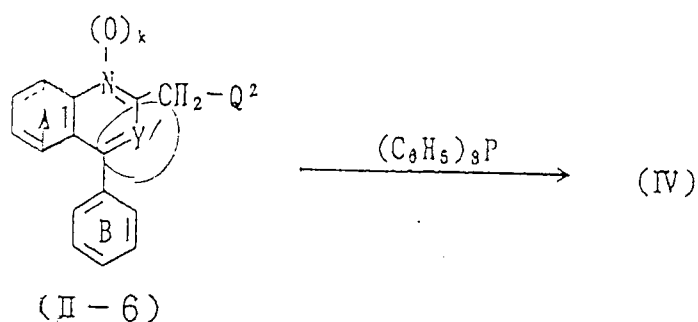
Tämä hapetus suoritetaan edullisesti liuottimessa, joka on inertti reaktio-olosuhteissa, kuten halogenoiduissa hiilivedyissä (esim. metyleenikloridi, kloroformi, dikloorietaani jne.), aromaattisissa hiilivedyissä (esim. bentseeni, tolueeni jne.) ja alkoholeissa (esim. metanoli, etanoli, propanoli jne.).

Tämä reaktio suoritetaan -10° - 150°C :ssa, etenkin n. 0° - 100°C :ssa tavallisesti 0,5 - 10 tunnin kuluessa.

Näin saatu kinoliini-1-oksidi johdannainen tai kinatsoliini-1-oksidi johdannainen (II-5) voidaan eristää ja puhdistaa tunnettujen erotus- ja puhdistusmenetelmien avulla, kuten konsentroimalla, konsentroimalla alennetussa paineessa, liuotinuuttamalla, kiteyttämällä, uudelleenkiteyttämällä, uudelleenjakamalla,

kromatografialla tai vastaavalla tavalla.

Menetelmä I

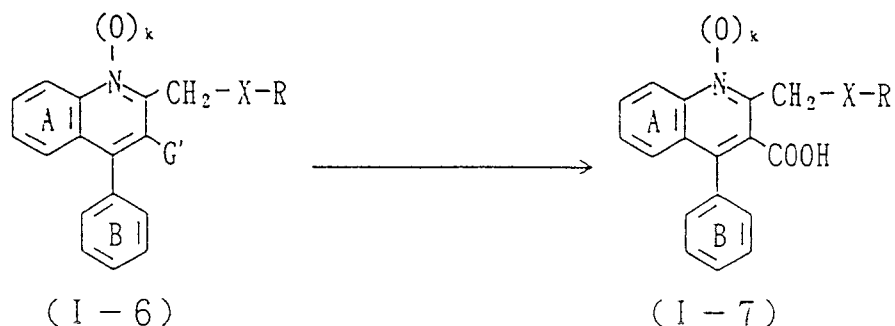


jolloin kullakin symbolilla on yllä määritelty merkitys.

Tässä menetelmässä kaavan (II-6) mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan trifenyylifosfiinin vastaavan määrän kanssa kaavan (IV) mukaisen fosfoniumsuolajohdannaisen valmistamiseksi.

Tämä reaktio suoritetaan liuottimessa, kuten aromaattisissa hiilivedyissä (esim. bentseeni, tolueeni, ksyleeni jne.), eettereissä (esim. tetrahydrofuraani, dioksaani, dimetoksietaani jne.), asetonitrilissä ja näiden sekaluottimissa. Tämä reaktio suoritetaan 10° - 200°C:ssa, etenkin 30° - 150°C:ssa 0,5 - 50 tunnin kuluessa.

Menetelmä J



jolloin kullakin symbolilla on yllä määritelty merkitys.

Tässä menetelmässä yhdiste (I-6) alistetaan hydrolyysiin yhdisteen (I-7) valmistamiseksi.

Hydrolyysi voidaan suorittaa vedessä tai vesipitoisessa liuottimessa tavanomaisten menetelmien mukaisesti.

Käyttökelpoinen vesipitoinen liuotin on veden ja alkoholin (kuten metanolin tai etanolin), eetterin (kuten tetrahydrofuraanin tai dioksaanin), N,N-dimetyyliformamidin, dimetyylisulfoksidin, asetonitriilin tai asetonin seos.

Reaktio suoritetaan emäksen, kuten kaliumkarbonaatin, natriumkarbonaatin, natriumhydroksidin, kaliumhydroksidin tai litiuminhydroksidin, tai hapon, kuten kloorivetyhapon, rikkihapon, etikkahapon tai bromivetyhapon läsnäollessa. Happoa tai emästä käytetään edullisesti ylimääränä (emäs: 1,2 - 6 ekvivalenttia, happo: 2 - 50 ekvivalenttia) yhdisteen (Ia') suhteen. Reaktio suoritetaan tavallisesti n. -20° - 150°C:ssa, etenkin n. -10° - 100°C:ssa.

Tämän keksinnön mukaisilla yhdisteillä ja niiden suoloilla on anti-inflammatorinen aktiivisuus ja antipyreettinen ja analgeettinen aktiivisuus. Edelleen todettiin erinomainen anti-artriittinen aktiivisuus adjuvanttiartriitin koemallissa, joka tuottaa vastaavia symptomeja kuin nivelreuma nisäkkäissä. Edelleen havaittiin anti-IL-1-aktiivisuus ja antigeeniresponsiivista T-solukasvua inhiboiva aktiivisuus ja nämä aktiivisuudet viittaavat tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden anti-inflammatorisen aktiivisuuden vaikutusmekanismiin.

Tämän keksinnön mukaisilla yhdisteillä on alhainen toksisuus. Esimerkiksi annettaessa 300 mg/kg esimerkeissä 36, 45, 47, 54 ja 64 valmistettuja yhdisteitä oraalisesti hiirille, yksikään hiiri ei kuollut. Tästä syystä tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää anti-inflammatorisena aineena, etenkin aineena inflammatorisia symptomeja tuottavan artriitin hoitamiseksi ihmisissä ja muissa nisäkkäissä.

Tämän keksinnön mukainen yhdiste (I) valmistetaan valmisteeksi yhdessä farmakologisesti hyväksyttävän kantoaineen kanssa ja annetaan oraalisesti tai parenteraalisesti kiinteinä valmisteina, kuten tabletteina, kapseleina, rakeina, jauheina tai nestemäisinä valmisteina, kuten siirappeina, injektioina tai vastaavina.

Farmakologisesti hyväksyttävänä kantoaineena voidaan käyttää erilaisia orgaanisia tai epäorgaanisia kantoaineita, joita tavanomaisesti käytetään farmaseuttisina aineina. Kantoaineita käytetään täyteaineina, voiteluaineina, sideainena tai hajotusaineina kiinteissä valmisteissa, uudelleen liuottavina aineina, liuosapuaineina, suspendointiaineina, toonisuusaineina, puskureina tai pehmenysaineina nestemäisissä valmisteissa tai vastaavina. Tarvittaessa voidaan käyttää myös farmaseuttisia lisäaineita, kuten antiseptisiä aineita, antioksidantteja, väriaineita, makuaineita tai vastaavia.

Täyteaineiden edullisina esimerkkeinä mainittakoon laktoosi, sakkaroosi, D-mannitoli, tärkkelys, kiteinen selluloosa, kevyt piidioksidi ja vastaavat.

Voiteluaineiden edullisina esimerkkeinä mainittakoon magnesiumstearaatti, kalsiumstearaatti, talkki, kolloidinen piihappo ja vastaavat.

Sideaineiden edullisina esimerkkeinä mainittakoon kiteinen selluloosa, sakkaroosi, D-mannitoli, dekstriini, hydroksipropyyliselluloosa, hydroksipropyylimetyyliselluloosa, polyvinyylipyrrolidoni ja vastaavat.

Hajotusaineiden edullisina esimerkkeinä mainittakoon tärkkelys, karboksimeetyyliselluloosa, kalsiumkarboksimeetyyliselluloosa, kroskarmelloosinatrium, natriumkarboksimeetyylitärkkelys ja vastaavat.

Edullisina esimerkkeinä nestemäisten valmisteiden uudelleen liuottavista aineista mainittakoon injektiovesi, alkoholit, propyleeniglykoli, makrokoli, seesamiöljy, maissiöljy ja vastaavat.

Liuosapuaineiden edullisia esimerkkeinä mainittakoon polyetyleeniglykoli, propyleeniglykoli, D-mannitoli, bentsyylibentsoaatti, etanoli, trisaminometaani, kolesteroli, etanoliamiini, natriumkarbonaatti, natriumsitraatti ja vastaavat.

Edullisina esimerkkeinä suspendointiaineista mainittakoon pinta-aktiiviset aineet, kuten stearyylitrietanoliamiini, natriumlauryylisulfaatti, lauryyliaminopropionihappo, lesitiini, bentsalkoniumkloridi, bensetoniumkloridi, glyseryylimonostearaatti tai vastaavat, hydrofiiliset makromolekyylit, kuten polyvinyylialkoholi, polyvinyylipyrrolidoni, natriumkarboksimetyyliseluloosa, metyyliiselluloosa, hydroksimetyyliiselluloosa, hydroksietyyliiselluloosa, hydroksipropyliiselluloosa tai vastaavat.

Edullisina esimerkkeinä toonisuusaineista mainittakoon natriumkloridi, glyseroli, D-mannitoli ja vastaavat.

Edullisina esimerkkeinä puskureista mainittakoon fosfaatit, asetaatit, karbonaatit, sitraatit ja vastaavat.

Pehmennysaineiden edullisina esimerkkeinä mainittakoon bentsyylialkoholi ja vastaavat.

Antiseptisten aineiden edullisina esimerkkeinä mainittakoon paraoksibentsoehappoesterit, klooributanoli, fenetyylialkoholi, dehydroetikkahappo, sorbiinihappo ja vastaavat.

Antioksidanttien edullisina esimerkkeinä mainittakoon sulfiitit, askorbiinihappo ja vastaavat.

Tämän keksinnön mukaisen yhdisteen (I) annos vaihtelee laajalti riippuen erityisestä antotavasta, yksittäisen hoidettavan

potilaan tilasta tai vastaavasta. Aikuisen potilaan päivittäinen annos on tavallisesti 5 - 1000 mg oraalisessa käytössä ja 1 - 100 mg parenteraalisessa käytössä. Yhdistettä (I) voidaan antaa yllä esitetyssä päivittäisessä annoksessa 1 - 4 osaan jaettuna.

Tämän keksinnön mukaisen yhdisteen (I) tai sen suolan farmakologisia aktiivisuuksia voidaan arvioida seuraavien testiesimerkkien avulla. Koemenetelmät ja tulokset on esitetty seuraavasti.

Testiesimerkki 1

Vaikutus rotan adjuvanttiartriittiin

Freundin täydellistä adjuvanttia (tapettujen tuberkkelibasilien 0,5%:inen suspensio nestemäisessä parafiinissa) (0,05 ml) injektoidiin intradermaalisesti Lewis-rotien (koiraspuolisia, 7 viikon ikäisiä, Charles River Japan Inc.) oikean takajalan jalkapohjaan herkistystä varten. Testilääke (50 mg/kg) suspendoitiin 5%:iseen akaasiaan ja sitä annettiin kerran päivässä 14 päivän ajan. Antaminen aloitettiin juuri ennen herkistämistä (0. päivä). Vasemman takajalan tilavuus ja ruumiin paino määritettiin juuri ennen herkistämistä (0. päivä) ja 14. päivänä ja turpoamisen estomäärä (%) ja painon lisäysmäärä (%) laskettiin rottaryhmien suhteen, jotka eivät olleet saaneet lääkettä.

Tuloksia verrataan ja analysoidaan Dunnett'in testillä. Alle 5 %:n riskiarvo katsottiin merkitseväksi. Kuten taulukossa 1 on esitetty, tämän keksinnön mukainen yhdiste paransi tehokkaasti kaikki symptomit, mikä havaittiin jalkapohjan turpoamisen estona ja painon lisäyksenä.

Taulukko 1

Yhdiste (Esim. no.)	Turpoamisen estomäärä (%)	Painon lisäysmäärä (%)
2	73**	39**
33	67**	12
36	48**	30**
69	63**	17
72	50**	27**
35	64**	11
87	75**	27**
88	62**	24**

**; $p < 0,01$, *; $p < 0,05$

Testiesimerkki 2

Inhibitorinen aktiivisuus rotan karrageenikäpäläödeeman suhteen

Jcl: SD-rottien (koiraspuolisia, 6 viikon ikäisiä) oikean takajalan jalkapohjaosan tilavuus mitattiin ja sitten annettiin oraalisesti testilääkkeen (50 mg/kg) suspensiota 5%:ises-
sa akaasiassa. Sitten lisäksi annettiin vettä niin, että annetun nesteen kokonaismääräksi tuli 5 ml/rotta. 1 tunnin kuluttua jalkapohjaan injektoidiin turpoamisen indusoimiseksi intradermaalaisesti suspensio (0,05 ml), joka sisälsi 1 % karrageenia fysiologisessa suolaliuoksessa [Winter, C. A. et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544 (1962)]. Oikean takajalan tilavuus mitattiin jälleen 3 tunnin kuluttua karrageeni-injektiosta ja turpoamisen estomäärä laskettiin ennen injektiota ja sen jälkeen esiintyvien tilavuuksien erotuksesta.

Tulokset on esitetty taulukossa 2. Tämän keksinnön mukaisella yhdisteellä on inhibitorinen aktiivisuus karrageenikäpäläödeeman suhteen.

Taulukko 2

Yhdiste (Esim. no.)	Turpoamisen estomäärä (%)
3	23
54	21
60	31
64	36

Testiesimerkki 3

Analgeettinen aktiivisuus hiirissä

Slc:ICR-hiirille (koiraspuolisia, 4 viikon ikäisiä) annettiin oraalisesti lääkeainetta (50 mg/kg) suspendoituna 5%:iseen akaasiaan. 30 minuutin kuluttua annettiin intraperitoneaalisesti 0,02%:inen fenyylikinonin liuos (0,1 ml/10 kg) 5 %:ssa etanolia. Jokaisen hiiren kohdalla laskettiin vääntelehtimis- ja jännitysreaktiot 20 minuutin ajan injektion jälkeen testilääkkeen analgeettisen aktiivisuuden arvioimiseksi [Siegmund, E. et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 95, 729 (1957)].

Tulokset on esitetty taulukossa 3. Tämän keksinnön mukaisella yhdisteellä oli merkittävä analgeettinen aktiivisuus hiiren fenyylikinonilla indusoidussa vääntelehtimismallissa.

Taulukko 3

Yhdiste (Esim. no.)	Estomäärä (%)
27	39
28	43
36	59
42	47
66	58
64	27

Testiesimerkki 4

Anti-IL-1-aktiivisuus

Rotan rustosolut valmisteltiin tunnetun menetelmän mukaisesti [Fujio Suzuki et al., Sin Seikagaku Jikken Kohza, 18, s. 871 - 875 (1990)] ja viljeltiin Dulbecco's Mediumissa, joka sisälsi 10 % fetaalista naudan seerumia. 8 päivän kuluttua lisättiin testilääkkeen eri konsentraatioita ja IL-1 β :aa (0,2 ng/ml) ja soluja viljeltiin vielä 3 päivän ajan. Näin saatujen ekstrasellulaaristen substraattien määrä määritettiin.

Tulokset on esitetty taulukossa 4. Vaikkakin IL-1 β inhiboi rustosolujen ekstrasellulaaristen substraattien synteetin, lääkkeen lisäys inhiboi IL-1-aktiivisuuden ja syntetisoituneiden ekstrasellulaaristen substraattien määrä saatettiin entiselleen.

Taulukko 4

Yhdiste (Esim. no.)	Inhibitorinen aktiivisuus IL-1:n suhteen (%)	
	1 μ M	10 μ M
28	34	44
36	22	48
41	17	50
53	39	71
64	23	50

Testiesimerkki 5

Antigeeniresponsiivista T-solukasvua inhiboiva aktiivisuus

Testiesimerkin 1 menetelmän mukaisesti adjuvanttiartriitti indusoitiin Lewis-rotissa (koiraspuolisia, 7 viikon ikäisiä). 14 päivän kuluttua nivusimusolmukkeet poistettiin. Sitten valmistettiin yksittäissolususpensio käyttämällä RPMI-1640-alustaa, joka sisälsi 5 % fetaalista naudan seerumia ja sitten inkuboitiin 37°C:ssa 1 tunnin ajan nailonvillapylväässä. Solut eluoitiin pylväästä samalla alustalla. T-soluina käytettiin

ei-adsorptiivista solufraktiota.

Toisaalta pernasoluja otettiin herkistämättömistä Lewis-rotista (koiraspuolisia, 8 - 9 viikon ikäisiä) ja niitä säteilytettiin pehmeillä röntgensäteillä (20.000 R). Pernasoluihin (1×10^5 solua/kuoppa) lisättiin yllä olevat T-solut (5×10^5 solua/kuoppa), PPD:tä (Purified Protein Derivatives, lopullinen konsentraatio 2 $\mu\text{g/ml}$) ja 2 % Lewis-rottaseerumia (käsitlettiin 56°C :ssa 30 minuutin ajan). Seosta inkuboitiin 37°C :ssa 72 tunnin ajan 5 %:n hiilihappopainkubaattorissa. Edelleen lisättiin ^3H -Tdr:ää (0,5 $\mu\text{Ci/kuoppa}$) ja sitten inkuboitiin 24 tunnin ajan. Solut otettiin talteen ja soluihin lisätyn ^3H -Tdr:n radioaktiivisuus määritettiin. Testilääke lisättiin solususpensioon juuri ennen PPD:n lisäystä ja tarkkailtiin vaikutuksia lisättäessä ^3H -Tdr:ää soluihin.

Tulokset on esitetty taulukossa 5. Tämän keksinnön mukaisella yhdisteellä on inhibitorinen aktiivisuus PPD:llä stimuloitua T-solukasvua vastaan.

Taulukko 5

Yhdiste (Esim. no.)	Antigeeniresponsiivisen T-solukasvun estomäärä (%)	
	1 μM	10 μM
36	33	79
45	36	70
46	39	92
47	61	93
53	51	91
60	59	91
64	53	78

Seuraavat viite-esimerkit (RE) ja esimerkit (Ex) havainnollistavat tätä keksintöä lähemmin, mutta niiden tarkoituksena ei ole rajoittaa keksinnön piiriä.

Viite-esimerkki 1

Väkevää rikkihappoa (0,3 ml) lisättiin seokseen, jossa oli 2-amino-3',4'-dimetoksi-4,5-etyleenidioksibentsofenonia (6,5 g), etyyli-4-klooriasetoasetaattia (3,7 g) ja etikkahappoa (60 ml), ja saatua seosta sekoitettiin 100°C:ssa 3 tunnin ajan. Reaktioseos konsentroitiin alennetussa paineessa ja jäännös kaadettiin veteen. Seos tehtiin alkaliseksi 2N NaOH:lla ja uutettiin kloroformilla. Kloroformikerros pestiin vedellä ja kuivatettiin (MgSO_4) ja liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännös alistettiin pylväskromatografiaan piihappogeelillä. Fraktiosta, joka eluoitiin kloroformi/etyyliasetatti-seoksella (7:3, v/v), saatiin etyyli-2-kloorimetyyli-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-6,7-etyleenidioksikinoliini-3-karboksylaatti (5,5 g, 60 %), joka kiteytettiin uudelleen asetonista.

Värittömiä prismoja.

Sp. 197 - 198°C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NO}_6\text{Cl}$:

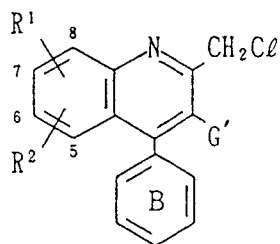
laskettu: C 62,24, H 5,00, N 3,16,

saatu: C 61,95, H 5,15, N 3,01.

Viite-esimerkit 2 - 25

Samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 1 saatiin taulukoissa 6-8 esitetyt yhdisteet.

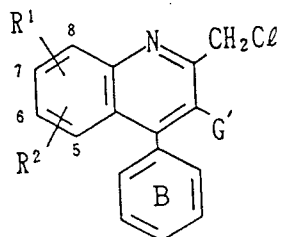
Taulukko 6



RE No	R ¹ , R ²		G'	Saanto (%)	s.p. (°C)	Uudelleen- kiteytys- liuotin
2	6-Cl, H		COOC ₂ H ₅	61	105-106	etanoli/vesi
3	6-Cl, H		COOC ₂ H ₅	27	112-114	metanoli/vesi
4	6-Cl, H		COOC ₂ H ₅	42	140-141	etyyliasettaatti/ heksaani
5	6-Cl, H		COOC ₂ H ₅	44	135-136	etyyliasettaatti/ eetteri
6	6-CH ₃ , H		COOC ₂ H ₅	42	78-79	etyyliasettaatti/ heksaani
7	7-CH ₃ , H		COOC ₂ H ₅	40	125-126	asetoni/eetteri
8	6-Br, H		COOC ₂ H ₅	58	108-109	asetoni/ isopropyyli- eetteri
9	6-CF ₃ , H		COOC ₂ H ₅	80	Huom. 1) öljy	—
10	6, 7-(CH ₃) ₂		COOC ₂ H ₅	70	170-171	etyyliasettaatti
11	6, 7-(CH ₃) ₂		COOC ₂ H ₅	-42	119-120	etyyliasettaatti/ heksaani

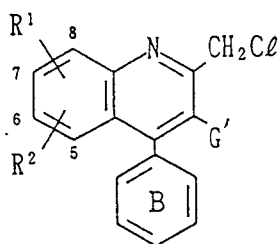
Huom. 1) NMR (δppm) CDCl₃: ssa: 0,92 (3H, t, J=7, 2Hz), 4,06 (2H, q, J=7, 2Hz), 5,03 (2H, s), 7,33-7,37 (2H, m), 7,50-7,55 (3H, m), 7,90-7,98 (2H, m), 8,26 (1H, d, J=9, 4Hz).

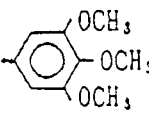
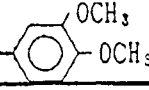
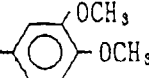
Taulukko 7



RE No	R ¹ , R ²		G'	Saanto (%)	s.p. (°C)	Uudelleen- kiteytys- liuotin
12	6, 7-(OCH ₂ CH ₂ O)		COOC ₂ H ₅	44	155-156	asetoni/eetteri
13	6, 7-(CH ₃ O) ₂		COOC ₂ H ₅	23	153-155	asetoni/eetteri
14	6, 7-(CH ₃ O) ₂		COOC ₂ H ₅	48	108-109	eetteri
15	6, 7-(CH ₃ O) ₂		COOC ₂ H ₅	81	75-76	isopropyyli- eetteri
16	6, 7-(CH ₃ O) ₂		COOC ₂ H ₅	53	146-147	etyyliasetatti- heksaani
17	6, 7-(CH ₃ O) ₂		COOC ₂ H ₅	50	151-153	etyyliasetatti- heksaani
18	6, 7-(CH ₃ O) ₂		COOC ₂ H ₅	53	160-161	etyyliasetatti- heksaani
19	6, 7-(CH ₃ O) ₂		COOC ₂ H ₅	35	126-127	asetoni/eetteri
20	6, 7-(CH ₃ O) ₂		COOCH ₃	44	181-182	asetoni/eetteri
21	6, 7-(CH ₃ O) ₂		COOC ₂ H ₅	53	147-148	asetoni/eetteri
22	6, 7-(CH ₃ O) ₂		COOC ₂ H ₅	44	134-135	etyyliasetatti- heksaani

Taulukko 8



RE No	R ¹ , R ²		G'	Saanto (%)	S.p. (°C)	Uudelleen-kiteytys-liuotin
23	6, 7-(CH ₃ O) ₂		COOC ₂ H ₅	64	211-212	kloroformi/ asetoni
24	6, 7-(C ₂ H ₅ O) ₂		COOC ₂ H ₅	68	124-125	etyyliasettaatti/ heksaani
25	H, H		COOC ₂ H ₅	50	82-83	etyyliasettaatti/ heksaani

Viite-esimerkki 26

Väkevää rikkihappoa lisättiin seokseen, jossa oli 2-amino-4,5,3',4'-tetrametoksibentsofenonia, etyyliasettaattia ja etikkahappoa. Saatu seos käsiteltiin viite-esimerkissä 1 esitetyllä tavalla, jolloin saatiin etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-metyylikinoliini-3-karboksylaatti (83 %), joka kiteytettiin uudelleen etanolista.

Värittömiä prismoja.

Sp. 147 - 148°C.

Viite-esimerkki 27

Väkevää rikkihappoa lisättiin seokseen, jossa oli 2-amino-4,5,3',4'-tetrametoksibentsofenonia, propyyliasettaattia ja etikkahappoa. Saatu seos käsiteltiin viite-esimerkissä 1 esitetyllä tavalla, jolloin saatiin propyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-metyylikinoliini-3-karboksylaatti

(79 %), joka kiteytettiin uudelleen etyyliasettaatti/isopropyylieetteristä.

Värittömiä prismoja.

Sp. 153 - 155°C.

Viite-esimerkki 28

Väkevää rikkihappoa lisättiin seokseen, jossa oli 2-amino-4,5,3',4'-tetrametoksibentsofenonia, butyyliasettaattia ja etikkahappoa. Saatu seos käsiteltiin viite-esimerkissä 1 esitettyllä tavalla, jolloin saatiin butyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-metyylikinoliini-3-karboksylaatti (53 %), joka kiteytettiin uudelleen etyyliasettaatti/heksaanista.

Värittömiä prismoja.

Sp. 119 - 120°C.

Viite-esimerkki 29

Seosta, jossa oli etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-metyylikinoliini-3-karboksylaattia (411 mg), N-bromisukkinimidiä (NBS) (214 mg), 2,2'-atsobis(isobutyronitriili)ä (10 mg) ja hiilitetrakloridia (10 ml), sekoitettiin palautusjäähdyttäen 5 tunnin ajan. Reaktioseos pestiin vedellä ja kuivatettiin ($MgSO_4$) ja liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännös alistettiin pylväskromatografiaan piihappogeelillä. Fraktiosta, joka eluoitiin kloroformi/etyyliasettaattilla (10:1, v/v), saatiin etyyli-2-bromimetyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-kinoliini-3-karboksylaatti (285 mg, 58 %) ja se kiteyttiin uudelleen etyyliasettaatti/heksaanista.

Värittömiä prismoja.

Sp. 135 - 136°C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{23}H_{24}NO_6Br$:

laskettu: C 56,34, H 4,93, N 2,86,

saatu: C 55,98, H 5,23, N 2,62.

Viite-esimerkki 30

Viite-esimerkissä 29 esitettyllä tavalla saatiin propyyli-2-

bromimetyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-kinoliini-3-karboksylaatti (48 %). Tämä tuote kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatte/isopropyyleetteristä.

Värittömiä prismoja.

Sp. 160 - 161°.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{24}H_{26}NO_6Br$:

laskettu: C 57,15, H 5,20, N 2,78,

saatu: C 56,75, H 5,30, N 2,68.

Viite-esimerkki 31

Viite-esimerkissä 29 esitetyllä tavalla saatiin butyyli-2-bromimetyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)kinoliini-3-karboksylaatti (56 %). Tämä tuote kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatte/eetteristä.

Värittömiä prismoja.

Sp. 160 - 161°C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{25}H_{28}NO_6Br$:

laskettu: C 57,92, H 5,44, N 2,70,

saatu: C 57,96, H 5,53, N 2,50.

Viite-esimerkki 32

Seosta, jossa oli etyyli-2-kloorimetyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)kinoliini-3-karboksylaattia (3,0 g), m-klooriperoksibentsoehappoa (85%:ista, 2,3 g) ja metanolia (40 ml), sekoitettiin palautusjäähdyttämällä 2 tunnin ajan. Reaktioseoksen liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännös kaadettiin kloroformiin. Kloroformikerros pestiin vedellä ja kuivatettiin ($MgSO_4$) ja sitten liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännös alistettiin pylväskromatografiaan piihappogeelillä. Fraktiosta, joka eluoiattiin kloroformi/etyyliasetaatilla (6:4, v/v), saatiin etyyli-2-kloorimetyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)kinoliini-3-karboksylaatti-1-oksidi (2,0 g, 65 %) ja se kiteytettiin uudelleen asetoni/isopropyyleetteristä.

Värittömiä prismoja.

Sp. 193 - 194°C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{23}H_{24}NO_7Cl$:

laskettu: C 59,81, H 5,24, N 3,03,

saatu: C 59,69, H 5,32, N 3,05.

Viite-esimerkki 33

Aluminiumkloridijauhetta (6,7 g) lisättiin seokseen, jossa oli 2-amino-4,5,3',4'-tetrametoksibentsofenonia (8,0 g) ja kloori-asetonitriiliä (25 ml), ja saatua seosta sekoitettiin 100 °C:ssa 2 tunnin ajan. Reaktioseos kaadettiin veteen ja uutettiin kloroformilla. Kloroformikerros pestiin vedellä ja kuivatettiin ($MgSO_4$) ja liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännös alistettiin pylväskromatografiaan piihappogeelillä. Fraktiosta, joka eluoiitiin kloroformi/etyyliasetaatilla (10:1, v/v), saatiin etyyli-2-kloorimetyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)kinatsoliini (4,9 g, 52 %) ja se kiteytettiin uudelleen asetonista.

Värittömiä prismoja, sp. 183 - 184 °C.

Viite-esimerkki 34

Seosta, jossa oli etyyli-2-kloorimetyyli-6,7-dietoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)kinoliini-3-karboksylaattia (7,1 g), trifenyylifosfiinia (3,9 g) ja tolueenia (70 ml), sekoitettiin palautusjäähdyttään 2 tunnin ajan. Jäähdytymisen jälkeen saostunut kiintoaine erotettiin suodattamalla, jolloin saatiin [6,7-dietoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-etoksikarbonyylikinolin-2-yyli]metyylitrifenyylifosfoniumkloridi (9,6 g, 87 %), sp. 172 - 174 °C (haj.).

Viite-esimerkki 35

Viite-esimerkissä 34 esitetyllä tavalla saatiin [6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-etoksikarbonyylikinolin-2-yyli]-metyylitrifenyylifosfoniumkloridi, sp. 200 - 202 °C (haj.).

Viite-esimerkki 36

Viite-esimerkissä 34 esitetyllä tavalla saatiin [6,7-dimetoksi-

4-(4-metoksifenyyli)-3-etoksikarbonyylikinolin-2-yyli]metyyli-trifenyylifosfoniumkloridi, sp. 178 - 180°C (haj.).

Viite-esimerkki 37

Viite-esimerkissä 34 esitetyllä tavalla saatiin [6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)kinatsolin-2-yyli]metyylitrifenyylifosfoniumkloridi, sp. 208 - 210°C (haj.).

Viite-esimerkki 38

Viite-esimerkissä 1 esitetyllä tavalla saatiin etyyli-2-kloori-metyyli-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-6-metyylikinoliini-3-karboksylaatti. Tämä tuote kiteytettiin uudelleen etanolista. Värittömiä prismoja, sp. 125 - 126°C.

Viite-esimerkki 39

Seosta, jossa oli natriumjodidia (1,68 g) ja metyylietyyliketonia (15 ml), sekoitettiin 80°C:ssa 1 tunnin ajan. Sitten lisättiin etyyli-2-kloori-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)kinoliini-3-karboksylaattia (2,0 g) ja saatua seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 12 tunnin ajan. Liukenemattomat aineet suodatettiin pois ja suodos konsentroitiin alennetussa paineessa. Jäännös kaadettiin veteen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros pestiin vedellä ja kuivatettiin ($MgSO_4$) ja liuotin tislattiin pois. Jäljelle jäävä öljy alistettiin pylväskromatografiaan piihappogeelillä. Fraktios-ta, joka eluoitiin kloroformi/etyyliasetaatilla (1:1, v/v), saatiin etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-jodi-metyylikinoliini-3-karboksylaatti (1,4 g, 58 %) ja se kiteytet-tiin uudelleen etyyliasetaatti/heksaanista.

Värittömiä prismoja.

Sp. 170 - 171°C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{23}H_{24}NO_6I$:

laskettu: C 51,41, H 4,50, N 2,61,

saatu: C 51,25, H 4,53, N 2,58.

Esimerkki 1

Seosta, jossa oli etyyli-2-kloorimetyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)kinoliini-3-karboksylaattia (3,0 g), 1-etyyli-2-merkaptimidatsolia (1,0 g), kaliumkarbonaattia (1,1 g) ja N,N-dimetyyliformamidia (30 ml), sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3 tunnin ajan. Reaktioseos kaadettiin veteen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetattikerros pestiin vedellä ja kuivatettiin (MgSO_4) ja liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännös saatettiin pylväskromatografiaan piihappogeelillä. Fraktiosta, joka eluoitiin kloroformi/etyyliasetaatilla (3:2, v/v), saatiin etyyli-2-[(1-etyyli-imidatsol-2-yyli)tiometyyli]-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)kinoliini-3-karboksylaatti (2,8 g, 78 %) ja se kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatti/heksaanista.

Värittömiä prismoja.

Sp. 157 - 158°C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$:

laskettu: C 62,55, H 5,81, N 7,82,

saatu: C 62,55, H 5,84, N 7,79.

Esimerkki 2

m-klooriperoksibentsoehappoa (85%:ista, 830 mg) lisättiin pieninä annoksina jäällä jäähdyttäen liuokseen, jossa oli etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)tiometyyli]kinoliini-3-karboksylaattia (3,0 g) dikloorimetaanissa (75 ml). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2,5 tunnin ajan, pestiin peräkkäin 5%:isella NaHSO_3 :n vesiliuoksella, natriumbikarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella ja vedellä ja kuivatettiin (MgSO_4). Liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännös saatettiin pylväskromatografiaan piihappogeelillä. Fraktiosta, joka eluoitiin etyyliasetaatti/metanolilla (10:1, v/v), saatiin etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)sulfinyylimetyyli]kinoliini-3-karboksylaatti (1,8 g, 58 %) ja se kiteytettiin uudelleen asetoni-etyylieetteristä.

Väritttömiä prismoja.

Sp. 193 - 194°C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{27}H_{29}N_3O_7S$:

laskettu: C 60,10, H 5,42, N 7,79,

saatu: C 59,80, H 5,60, N 7,51.

Esimerkki 3

Esimerkissä 2 esitetyllä tavalla saatiin etyyli-2-[(2-bentsimidatsolyyli)sulfinyyli-metyyli]-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)kinoliini-3-karboksylaatti. Tämä tuote kiteytettiin uudelleen asetonista.

Väritttömiä prismoja.

Sp. 160 - 161°C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{30}H_{29}N_3O_7S$:

laskettu: C 62,60, H 5,08, N 7,30,

saatu: C 62,21, H 5,10, N 7,09.

Esimerkki 4

m-klooriperoksibentsoehappoa (85%:ista, 2,5 g) lisättiin pieninä annoksina jäällä jäähdyttäen liuokseen, jossa oli etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)tiometyyli]kinoliini-3-karboksylaattia (2,5 g) dikloorimetaanissa. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 4 tunnin ajan, pestiin peräkkäin 5%:isella $NaHSO_3$:n vesiliuoksella, natriumbikarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella ja vedellä ja kuivatettiin ($MgSO_4$). Liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännös saatettiin pylväskromatografiaan piihappogeelillä. Fraktiosta, joka eluoitiin etyyliasetaatti/metanolilla (10:1, v/v), saatiin etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)sulfonyyli-metyyli]kinoliini-3-karboksylaatti (1,5 g, 58 %) ja se kiteytettiin uudelleen asetoni/etyylietteristä.

Väritttömiä prismoja.

Sp. 183 - 184°C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{27}H_{29}N_3O_8S$:

laskettu: C 58,37, H 5,26, N 7,56,

saatu: C 58,46, H 5,24, N 7,20.

Esimerkki 5

Esimerkissä 4 esitetyllä tavalla saatiin etyyli-2-[(2-bentsimidatsolyyli)sulfonyylimetyyli]-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)kinoliini-3-karboksylaatti. Tämä tuote kiteytettiin uudelleen asetoni/isopropyylieetteristä.

Värittömiä prismoja.

Sp. 181 - 182°C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{30}H_{29}N_3O_8S$:

laskettu: C 60,90, H 4,94, N 7,10,

saatu: C 60,76, H 4,86, N 7,09.

Esimerkki 6

Liuos, jossa oli kloorivetyä etanolissa (27%:ista, 1,3 g), lisättiin tipoittain huoneen lämpötilassa liuokseen, jossa oli etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(1-metyyliimidatsol-2-yyli)tiometyyli]kinoliini-3-karboksylaattia (4,9 g) etanolissa (100 ml). Noin kaksi kolmasosaa liuottimesta tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännökseen lisättiin etyylieetteriä ja saostuneet kiteet erotettiin suodattamalla. Erotetut kiteet kiteytettiin uudelleen isopropanolista, jolloin saatiin etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(1-metyyliimidatsol-2-yyli)tiometyyli]kinoliini-3-karboksylaattihydrokloridimonohydraatti (3,0 g, 55 %).

Värittömiä prismoja.

Sp. 133 - 134°C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{27}H_{29}N_3O_8S \cdot HCl \cdot H_2O$:

laskettu: C 56,10, H 5,58, N 7,27,

saatu: C 55,84, H 5,72, N 7,16.

Esimerkki 7

Seosta, jossa oli propyyli-2-bromimetyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)kinoliini-3-karboksylaattia (3,3 g), 2-merkaptto-1-metyyli-imidatsolia (821 mg), kaliumkarbonaattia (1,08 g) ja N,N-dimetyyliformamidia (60 ml), sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3 tunnin ajan. Reaktioseos kaadettiin veteen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros pestiin vedellä ja kuivatettiin (MgSO_4) ja liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa. Jäännös saatettiin pylväskromatografiaan piihappogeelillä. Fraktiosta, joka eluoiitiin kloroformi/-etyyliasetaatilla (7:3, v/v), saatiin propyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)tio-metyyli]kinoliini-3-karboksylaatti (1,77 g, 51 %) ja se kiteytettiin uudelleen asetoni/isopropyylietteristä.

Värittömiä prismoja.

Sp. 131 - 132°C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$:

laskettu: C 62,55, H 5,81, N 7,82,

saatu: C 62,18, H 5,72, N 7,73.

Esimerkki 8

Esimerkissä 7 esitetyllä tavalla saatiin butyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)tio-metyyli]kinoliini-3-karboksylaatti (60 %). Tämä tuote kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatti/heksaanista.

Värittömiä prismoja.

Sp. 131 - 132°C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$:

laskettu: C 63,14, H 6,03, N 7,62,

saatu: 62,87, H 6,00, N 7,39.

Esimerkki 9

Esimerkissä 1 esitetyllä tavalla saatiin metyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)tio-metyyli]kinoliini-3-karboksylaatti (69 %). Tämä tuote kitey-

tettiin uudelleen asetoni/eetteristä.

Värittömiä prismoja.

Sp. 159 - 160°C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{26}H_{27}N_3O_6S$:

laskettu: C 61,28, H 5,34, N 8,25,

saatu: C 61,05, H 5,59, N 8,13.

Esimerkki 10

Esimerkissä 1 esitetyllä tavalla saadaan etyyli-6,7-dimetoksi-4-(2-metoksifenyyli)-2-[(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)tiometyyli]kinoliini-3-karboksylaatti (89 %) öljynä.

NMR (δ ppm) $CDCl_3$:ssa: 0,90 (3H, t, $J = 7$ Hz), 3,34 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,75 (3H, s), 3,98 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4,03 (3H, s), 4,64 (2H, s), 6,66 (1H, s), 6,86 (1H, s), 7,01 - 7,16 (4H, m), 7,34 (1H, s), 7,45 (1H, kaksois-t, $J = 8$ ja 2 Hz).

Tämä öljy liuotettiin etanoliin (15 ml) ja sitten lisättiin liuos (23%:ista, 1,2 g), jossa oli kloorivetyä etanolissa. Liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa, jolloin saatiin etyyli-6,7-dimetoksi-4-(2-metoksifenyyli)-2-[(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)tiometyyli]kinoliini-3-karboksylaattihydrokloridi (2,0 g), joka kiteytettiin uudelleen etanoli/eetteristä.

Vaaleankeltaisia prismoja.

Sp. 180 - 181°C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{26}H_{27}N_3O_5S \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$:

laskettu: C 57,93, H 5,42, N 7,80,

saatu: C 58,05, H 5,32, N 7,72.

Esimerkki 11

Esimerkissä 1 esitetyllä tavalla saatiin etyyli-6,7-dimetyyli-4-(3,4-dimetyylifenyyli)-2-[(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)tio-metyyli]kinoliini-3-karboksylaatti (97 %) öljynä.

NMR (8 ppm) CDCl_3 :ssa: 0,93 (3H, t, $J = 7$ Hz), 2,31 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,44 (3H, s), 3,42 (3H, s), 4,03 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4,61 (2H, s), 6,88 (1H, d, $J = 1$ Hz), 7,03 - 7,10 (3H, m), 7,23 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,35 (1H, s), 7,78 (1H, s).

Tämä öljy liuotettiin etanoliin (10 ml) ja sitten lisättiin liuos (23%:ista, 0,584 g), jossa oli kloorivetyä etanolissa. Liuotin tislattiin pois alennetussa paineessa, jolloin saatiin etyyli-6,7-dimetyyli-4-(3,4-dimetyylifenyyli)-2-[(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)tiometyyli]kinoliini-3-karboksylaattihiidroklooridi (1,1 g), joka kiteytettiin uudelleen etanoli/eetteristä. Vaaleankeltaisia prismoja.

Sp. 133 - 134°C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$:

laskettu: C 62,00, H 6,36, N 8,03,

saatu: C 62,31, H 6,01, N 7,98.

Esimerkki 12

Esimerkissä 1 esitetyllä tavalla saatiin etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)tiometyyli]kinoliini-3-karboksylaatti-1-oksidi (69 %). Tämä tuote kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatti/heksaanista.

Värittömiä prismoja.

Sp. 171 - 172°C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$:

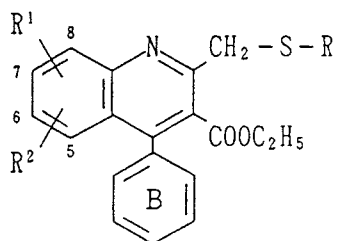
laskettu: C 60,10, H 5,42, N 7,79,

saatu: 60,29, H 5,53, N 7,49.

Esimerkit 13 - 72

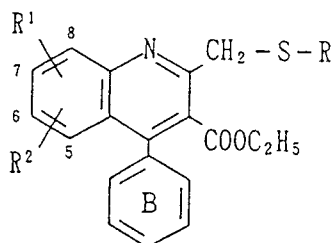
Esimerkissä 1 esitetyllä tavalla saatiin taulukoissa 9 - 17 esitetyt yhdisteet.

Taulukko 9



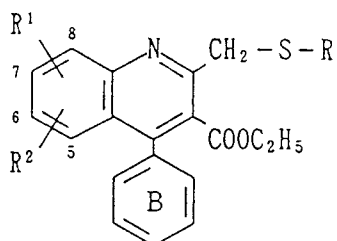
Esim. No	R ¹ , R ²		R	Saanto (%)	S.p. (°C)	Uudelleenkiteytys- liuotin
13	H, H			95	141-142	etyyliasettaatti/ heksaani
14	6-Cl, H			65	128-129	etyyliasettaatti/ heksaani
15	6-Cl, H			64	117-118	etyyliasettaatti/ heksaani
16	6-Cl, H			48	137-138	asetoni/eetteri
17	6-Cl, H			71	120-121	asetoni/isopro- pyylieetteri
18	6-Cl, H			55	190-191	asetoni/isopro- pyylieetteri
19	6-CH ₃ , H			58	132-133	etyyliasettaatti/ heksaani

Taulukko 10



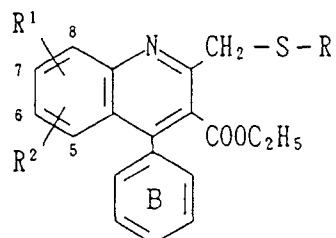
Esim. No	R ¹ , R ²		R	Saanto (%)	S.p. (°C)	Uudelleenkiteytys- liuotin
20	7-CH ₃ , H			58	98-99	etyyliasettaatti/ heksaani
21	6-Br, H			69	129-130	etyyliasettaatti/ heksaani
22	6-CF ₃ , H			54	108-109	etyyliasettaatti/ heksaani
23	6, 7-(CH ₃) ₂			64	114-115	etyyliasettaatti/ heksaani
24	6, 7- (OCH ₂ CH ₂ O)			69	180-181	asetoni/eetteri
25	6, 7- (OCH ₂ CH ₂ O)			60	120-121	asetoni
26	6, 7- (CH ₃ O) ₂			60	101-102	asetoni/eetteri

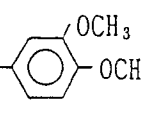
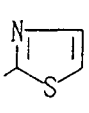
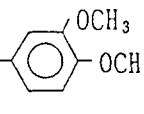
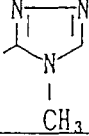
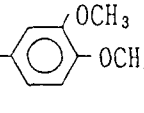
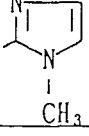
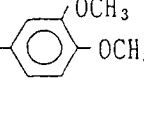
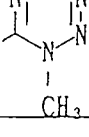
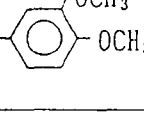
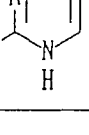
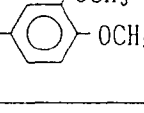
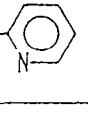
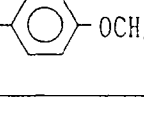
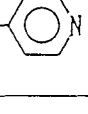
Taulukko 11



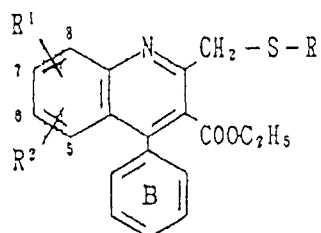
Esim. No	R ¹ , R ²		R	Saanto (%)	S.p. (°C)	Uudelleenkiteytys- liuotin
27	6, 7- (CH ₃ O) ₂			85	105-107	eetteri
28	6, 7- (CH ₃ O) ₂			72	123-124	eetteri
29	6, 7- (CH ₃ O) ₂			57	99-100	etyyliasetatti/ heksaani
30	6, 7- (CH ₃ O) ₂			48	102-103	isopropyyli- eetteri
31	6, 7- (CH ₃ O) ₂			80	117-118	etyyliasetatti/ heksaani
32	6, 7- (CH ₃ O) ₂			74	132-133	etyyliasetatti/ heksaani
33	6, 7- (CH ₃ O) ₂			46	134-135	asetoni/eetteri

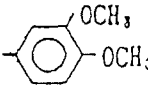
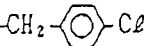
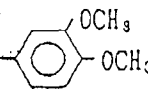
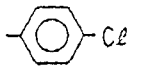
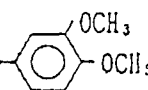
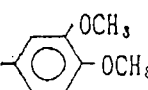
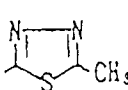
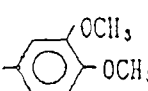
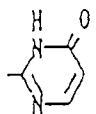
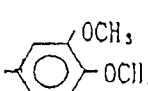
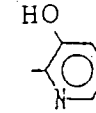
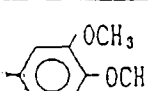
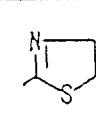
Taulukko 12



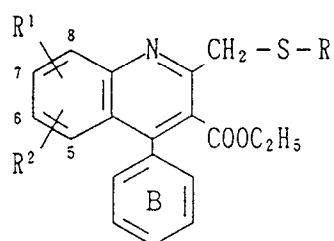
Esim. No	R ¹ , R ²		R	Saanto (%)	S.p. (°C)	Uudelleenkiteytys- liuotin
34	6, 7- (CH ₃ O) ₂			81	145-146	etyyliasetatti/ heksaani
35	6, 7- (CH ₃ O) ₂			77	147-148	asetoni/ isopropyylieetteri
36	6, 7- (CH ₃ O) ₂			84	149-150	asetoni/eetteri
37	6, 7- (CH ₃ O) ₂			76	176-177	asetoni/eetteri
38	6, 7- (CH ₃ O) ₂			65	111-112	asetoni/eetteri
39	6, 7- (CH ₃ O) ₂			88	162-163	asetoni
40	6, 7- (CH ₃ O) ₂			77	185-186	asetoni

Taulukko 13



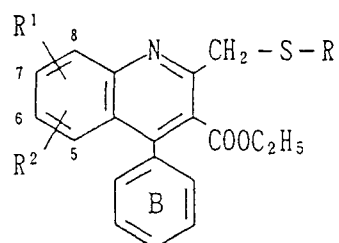
Esim. No	R ¹ , R ²		R	Saanto (%)	S.p. (°C)	Uudelleenkiteytys- liuotin
41	6,7- (CH ₃ O) ₂			90	165-166	eetteri
42	6,7- (CH ₃ O) ₂			83	152-153	eetteri
43	6,7- (CH ₃ O) ₂			86	174-176	eetteri
44	6,7- (CH ₃ O) ₂			80	184-185	asetoni
45	6,7- (CH ₃ O) ₂			72	186-187	etyyliasettaatti/ heksaani
46	6,7- (CH ₃ O) ₂			83	219-220	etyyliasettaatti/ heksaani
47	6,7- (CH ₃ O) ₂			63	190-191	etyyliasettaatti/ heksaani

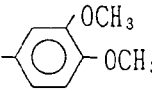
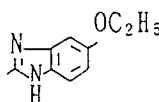
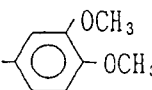
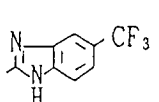
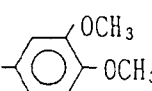
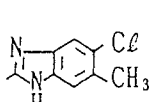
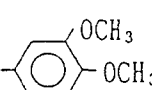
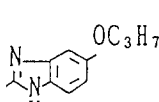
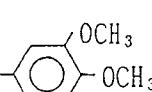
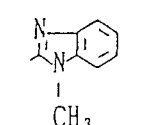
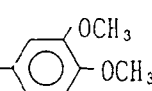
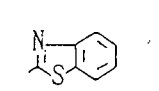
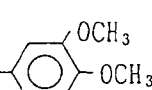
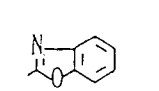
Taulukko 14



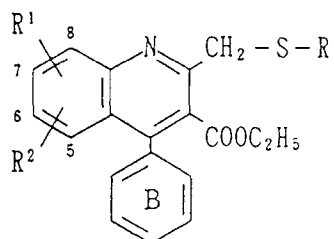
Esim. No	R¹, R²		R	Saanto (%)	S.p. (°C)	Uudelleenkiteytys- liuotin
48	6, 7- (CH₃O)₂			77	132-133	etyyliasettaatti/ heksaani
49	6, 7- (CH₃O)₂			67	122-123	etyyliasettaatti/ heksaani
50	6, 7- (CH₃O)₂			48	159-160	etyyliasettaatti/ heksaani
51	6, 7- (CH₃O)₂			51	142-143	etyyliasettaatti/ heksaani
52	6, 7- (CH₃O)₂			72	151-152	etyyliasettaatti/ eetteri
53	6, 7- (CH₃O)₂			64	188-189	asetoni/ isopropyylieetteri
54	6, 7- (CH₃O)₂			82	188-190	asetoni/ isopropyylieetteri

Taulukko 15



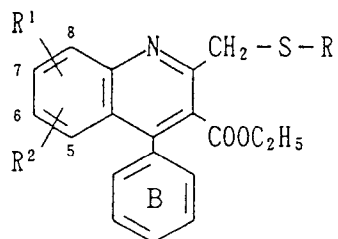
Esim. No	R ¹ , R ²		R	Saanto (%)	s.p. (°C)	Uudelleenkiteytys- liuotin
55	6, 7- (CH ₃ O) ₂			85	155-156	metanoli
56	6, 7- (CH ₃ O) ₂			77	173-174	eetteri/ isopropyylieetteri
57	6, 7- (CH ₃ O) ₂			92	212-213	eetteri/ isopropyylieetteri
58	6, 7- (CH ₃ O) ₂			72	118-120	eetteri/heksaani
59	6, 7- (CH ₃ O) ₂			71	182-183	asetoni/ isopropyylieetteri
60	6, 7- (CH ₃ O) ₂			88	160-161	etyyliasetatti/ heksaani
61	6, 7- (CH ₃ O) ₂			80	169-170	eetteri

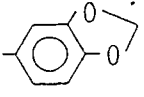
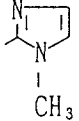
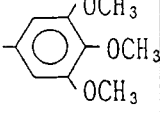
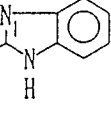
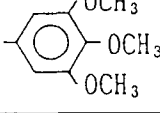
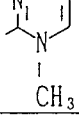
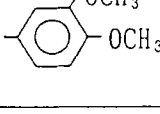
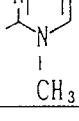
Taulukko 16



Esim. No	R ¹ , R ²		R	Saanto (%)	S.p. (°C)	Uudelleenkiteytys- liuotin
62	6, 7- (CH ₃ O) ₂			42	151-152	asetoni/eetteri
63	6, 7- (CH ₃ O) ₂			36	167-168	asetoni/eetteri
64	6, 7- (CH ₃ O) ₂			81	183-184	etyyliasettaatti
65	6, 7- (CH ₃ O) ₂			71	235-237	dikloorimetaani/ eetteri
66	6, 7- (CH ₃ O) ₂			89	198-199	metanoli
67	6, 7- (CH ₃ O) ₂			83	170-171	asetoni
68	6, 7- (CH ₃ O) ₂			88	110-112	metanoli

Taulukko 17

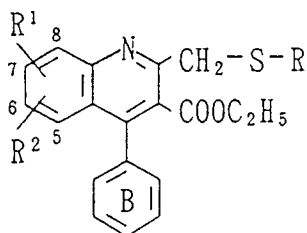


Esim. No	R ¹ , R ²		R	Saanto (%)	S.p. (°C)	Uudelleenkiteytys- liuotin
69	6, 7- (CH ₃ O) ₂			70	176-177	etyyliasettaatti/ heksaani
70	6, 7- (CH ₃ O) ₂			85	152-153	asetoni/ isopropyylieetteri
71	6, 7- (CH ₃ O) ₂			86	131-132	asetoni/ isopropyylieetteri
72	6, 7- (C ₂ H ₅ O) ₂			73	132-133	etyyliasettaatti/ heksaani

Esimerkit 73 - 75

Esimerkissä 1 esitetyllä tavalla saatiin taulukossa 18 esitetyt yhdisteet.

Taulukko 18



Esim. No	R ¹ , R ²		R	Saanto (%)	s.p. (°C)	Uudelleenkiteytys- liuotin
73	6, 7-(CH ₃ O) ₂			79	145-146	etyyliasettaatti/ heksaani
74	6, 7-(CH ₃ O) ₂			50	199-200	dikloorimetaani/ etyylieetteri
75	6, 7-(CH ₃ O) ₂			76	151-152	etyyliasettaatti/ heksaani

Esimerkki 76

Seosta, jossa oli 2-kloorimetyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)kinatsoliinia (4,5 g), 2-merkaptotaetanolia (1,13 g), kaliumkarbonaattia (2,8 g) ja N,N-dimetyyliformamidia (50 ml), sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tunnin ajan. Reaktioseos kaadettiin veteen ja uutettiin etyyliasettaatilla. Etyyliasettaattikerros pestiin vedellä ja kuivattiin (MgSO₄). Liuotin tislattiin pois, jolloin saatiin 6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(2-hydroksietyyli)tio)metyyli]kinatsoliini (4,1 g, 82 %) ja se kiteytettiin uudelleen etanolista.

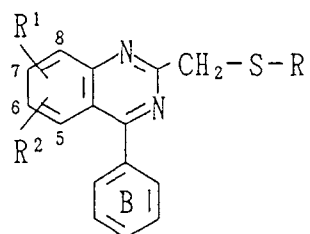
Värittömiä prismoja.

Sp. 154 - 155°C.

Esimerkit 77 - 83

Esimerkissä 76 esitetyllä tavalla saatiin taulukossa 19 esitetyt yhdisteet.

Taulukko 19

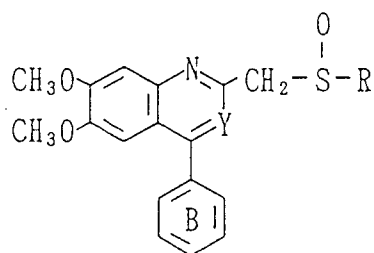


Esim. No	R ¹ , R ²		R	Saanto (%)	S.p. (°C)	Uudelleenkiteytys- liuotin
77	6, 7-(CH ₃ O) ₂			77	143-144	asetoni
78	6, 7-(CH ₃ O) ₂		-CH ₂ COOCH ₃	83	138-139	asetoni
79	6, 7-(CH ₃ O) ₂			82	143-144	asetoni
80	6, 7-(CH ₃ O) ₂			68	143-144	asetoni
81	6, 7-(CH ₃ O) ₂			81	184-185	asetoni
82	6, 7-(CH ₃ O) ₂			80	195-196	asetoni/ isopropyylieetteri
83	6, 7-(CH ₃ O) ₂		-CH ₂	75	132-133	etyylieetteri

Esimerkit 84 - 86

Esimerkissä 2 esitetyllä tavalla saatiin taulukossa 20 esitetyt yhdisteet.

Taulukko 20



Esim. No	B	Y	R	Saanto (%)	S.p. (°C)	Uudelleenkiteytys- liuotin
84		N		83	126-127	asetoni/ isopropyylieetteri
85		C-COOC ₂ H ₅		58	152-153	etyyliasetatti/ heksaani
86		C-COOC ₂ H ₅		59	168-169	etyyliasetatti/ heksaani

Esimerkki 87

[6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-etoksikarbonyylikinoliini-2-yyli]metyylitrifenyylifosfoniumkloridia (17,4 g) lisättiin huoneenlämpötilassa liuokseen, jossa oli natriumetoksidia etanolissa (valmistettu Na:sta (0,62 g) ja etanolista (150 ml)). Sitten lisättiin tipoittein liuos, jossa oli 2-formyyli-1-metyyli-imidatsolia (3,7 g) etanolissa (20 ml). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3 tunnin ajan, sitten se kaadettiin veteen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaatti-kerros pestiin vedellä ja kuivattiin (MgSO_4), ja liuotin tislattiin pois. Jäännös saatettiin pylväskromatografiaan piihappogeelillä. Fraktiosta, joka eluoitiin kloroformi/metanolilla (100:1, v/v), saatiin etyyli-(E)-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[2-(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)vinyyli]kinoliini-3-karboksylaatti (8,3 g, 67 %). Se kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista.

Värittömiä prismoja.

Sp. 206 - 208°C.

Tämän jälkeen eluoidusta fraktiosta saatiin etyyli-(Z)-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[2-(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)vinyyli]kinoliini-3-karboksylaatti (2,6 g, 21 %) öljynä.

NMR (δ ppm CDCl_3 :ssa): 0,96 (3H, t, $J = 7$ Hz), 3,35 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,87 (3H, s), 3,96 (3H, s), 3,97 (3H, s), 3,98 (2H, q, $J = 7$ Hz), 6,69 (1H, d, $J = 12$ Hz), 6,8 - 7,1 (7H, m), 7,13 (1H, s).

Etyyli-(E)- ja -(Z)-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[2-(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)vinyyli]kinoliini-3-karboksylaattit saatettiin molemmat hydraukseen vedyn atmosfäärissä 1 atm:ssa etanoli/tetrahydrofuraanissa (1:1, v/v) käyttämällä läsnä 5%:ista palladium-hiiltä, jolloin saatiin etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[2-(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)etyyli]kinoliini-3-karboksylaatti. Se kiteytettiin uudelleen etanolista.

Värittömiä prismoja.

Sp. 147 - 148°C.

Esimerkki 88

[6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)kinatsolin-2-yyli]metyyli-trifenyylifosfoniumkloridia (9,1 g) lisättiin huoneen lämpötilassa liuokseen, jossa oli natriumetoksidia etanolissa (valmistettu Na:sta (0,394 g) ja etanolista (100 ml)). Sitten lisättiin tipoittain liuos, jossa oli 2-formyyli-1-metyyli-imidatsolia (1,7 g) etanolissa (10 ml). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 3 tunnin ajan, sitten se kaadettiin veteen ja uutettiin kloroformilla. Kloroformikerros pestiin vedellä ja kuivattiin (MgSO_4) ja liuotin tislattiin pois. Jäännös saatettiin pylväskromatografiaan piihappogeeelillä. Fraktiosta, joka eluoiattiin kloroformi/metanolilla (20:1, v/v), saatiin etyyli-(E)-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[2-(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)vinyyli]kinatsoliini (5,1 g, 82 %) ja se kiteytettiin uudelleen etanoli/kloroformista.

Värittömiä prismoja.

Sp. 254 - 255°C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$:

laskettu: C 62,73, H 5,92, N 12,19,

saatu: C 62,62, H 5,85, N 11,90.

Tämän jälkeen eluoidusta fraktiosta saatiin etyyli-(Z)-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[2-(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)vinyyli]kinatsoliini (0,61 g, 10 %) ja se kiteytettiin uudelleen etanoli/kloroformista.

Värittömiä levyjä.

Sp. 180 - 181°C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$:

laskettu: C 65,29, H 5,71, N 12,69,

saatu: C 65,28, H 5,66, N 12,42.

Etyyli-(E)- ja -(Z)-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[2-(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)vinyyli]kinatsoliinit saatettiin molemmat hydraukseen vedyn atmosfäärissä 1 atm:ssa kloro-

formi/etyyliasetaatissa (1:1, v/v) käyttämällä läsnä 5%:ista palladium-hiiltä, jolloin saatiin etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[2-(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)etyyli]-kinatsoliini. Se kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista.

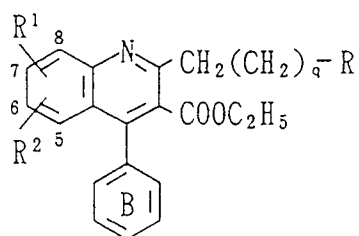
Värittömiä prismoja.

Sp. 170 - 171°C.

Esimerkit 89 - 94

Esimerkissä 87 esitetyllä tavalla saatiin taulukossa 21 esitetyt yhdisteet.

Taulukko 21



Esim. No	R ¹ , R ²		R	q	S.p. (°C)	Uudelleenkiteytys- liuotin
89	6, 7-(CH ₃ O) ₂			1	183-184	etyyliasettaatti
90	6, 7-(CH ₃ O) ₂			1	155-156	etyyliasettaatti/ heksaani
91	6, 7-(C ₂ H ₅ O) ₂			1	134-135	etyyliasettaatti/ heksaani
92	6, 7-(CH ₃ O) ₂			1	Huom. 1) 112-113	etyyliasettaatti/ heksaani
93	6, 7-(CH ₃ O) ₂			1	140-141	etyyliasettaatti/ heksaani
94	6, 7-(CH ₃ O) ₂			1	132-133	etyyliasettaatti

Huom. 1) 1/2 hydraatti

Esimerkki 95

Etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[2-(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)etyyli]kinoliini-3-karboksylaattia (9,0 g) suspendoitiin etanoliin (40 ml) ja sitten lisättiin etanolista kloorivetyä (22%:ista, 10 g). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 5 minuutin ajan. Sitten lisättiin eetteriä (150 ml) ja saostuneet kiteet erotettiin suodattamalla ja kiteytettiin uudelleen etanoli/eetteristä, jolloin saatiin etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[2-(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)etyyli]kinoliini-3-karboksylaatti-dihydrokloridi (9,1 g). Vaaleankeltaisia prismoja.

Sp. 158 - 160°C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{28}H_{31}N_3O_6 \cdot 2HCl \cdot 1/3C_2H_5OH \cdot 1/2H_2O$:

laskettu: C 57,11, H 6,02, N 6,97,

saatu: C 57,03, H 6,15, N 7,00.

Esimerkki 96

[6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-3-etoksikarbonyylikinolin-2-yyli]metyylitrifenyylifosfoniumkloridia (3,0 g) lisättiin huoneen lämpötilassa liuokseen, jossa oli natriumetoksidia etanolissa (valmistettu Na:sta (0,13 g) ja etanolista (45 ml)). Sitten lisättiin 3-(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)propionaldehydin (0,787 g) liuos. Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 3 tunnin ajan, sitten se kaadettiin veteen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros pestiin vedellä ja kuivattiin ($MgSO_4$) ja liuotin tislattiin pois. Jäännös saatettiin pylväskromatografiaan piihappogeelillä. Fraktiosta, joka eluoitiin etyyliasetaatti/metanolilla (30:1, v/v), saatiin etyyli-(E)-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[2-[2-(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)etyyli]vinyyli]kinoliini-3-karboksylaatti (0,36 g, 15 %) öljynä.

NMR (δ ppm $CDCl_3$:ssa): 1,03 (3H, t, $J = 7$ Hz), 2,7 - 3,0 (4H, m), 3,60 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,87 (3H, s), 3,97 (3H, s), 4,05 (3H, s), 4,09 (2H, q, $J = 7$ Hz), 6,7 - 7,2 (8H, m), 7,43 (1H, s).

Tämän jälkeen eluoidusta fraktiosta saatiin etyyli-(Z)-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[2-[2-(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)etyyli]vinyyli]kinoliini-3-karboksylaatti (0,2 g, 8 %) öljynä.

NMR (8 ppm CDCl_3 :ssa): 1,02 (3H, t, $J = 7$ Hz), 2,8 - 3,2 (4H, m), 3,58 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,96 (3H, s), 4,05 (3H, s), 4,07 (2H, q, $J = 7$ Hz), 6,08 (1H, dt, $J = 7,4$ & 1,4 Hz), 6,6 - 7,0 (7H, m), 7,42 (1H, s).

Etyyli-(E)- ja -(Z)-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[2-[2-(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)etyyli]vinyyli]kinoliini-3-karboksylaattien seos alistettiin hydraukseen vedyn atmosfäärissä 1 atm:ssa etanoli/tetrahydrofuraanissa (1:4, v/v) käyttämällä läsnä 5%:ista palladium-hiiltä ja käsiteltiin etanolisella kloorivedyllä, jolloin saatiin etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[4-(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)butyyli]kinoliini-3-karboksylaatti. Se kiteytettiin uudelleen kloroformi/etyyliasetaatista.

Vaaleankeltaisia prismoja.

Sp. 180 - 183°C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$:

laskettu: C 57,69, H 6,29, N 6,73,

saatu: C 57,48, H 6,09, N 6,60.

Esimerkki 97

Seosta, jossa oli etyyli-2-kloorimetyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)kinoliini-3-karboksylaattia (1,5 g), 2-hydroksi-6-metyylipyridiiniä (0,4 g), kaliumkarbonaattia (0,511 g) ja N,N-dimetyyliformamidia (20 ml), sekoitettiin 120°C:ssa 2 tunnin ajan. Sitten seos kaadettiin veteen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaatikerros pestiin vedellä ja kuivatettiin (MgSO_4) ja liuotin tislattiin pois. Jäljelle jäävä öljy saatettiin pylväskromatografiaan piihappogeelillä. Fraktiosta, joka eluoitiin etyyliasetaatilla, saa-

tiin etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(2-metyyli-6-pyridyyli)oksimetyyli]kinoliini-3-karboksylaatti (0,79 g, 46 %) ja se kiteytettiin uudelleen kloroformi/heksaanista.

Keltaisia prismoja.

Sp. 173 - 174°C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{29}H_{30}N_2O_7$:

laskettu: C 67,17, H 5,83, N 5,40,

saatu: C 66,97, H 6,02, N 5,16.

Esimerkki 98

Seosta, jossa oli etyyli-2-jodimetyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)kinoliini-3-karboksylaattia (9,0 g), 2-hydroksi-1-metyyli-imidatsolia (1,8 g), hopeakarbonaattia (I) (Ag_2CO_3) (5,1 g) ja bentseeniä (100 ml), sekoitettiin 50°C:ssa 18 tunnin ajan. Sitten liukenemattomat aineet suodatettiin pois. Suodos pestiin vedellä, kuivatettiin ($MgSO_4$) ja liuotin tislattiin pois. Jäljelle jäävä öljy saatettiin pylväskromatografiaan piihappogeelillä. Fraktiosta, joka eluoitiin kloroformi/etyyliasetaatilla (5:1, v/v), saatiin etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(1-metyyli-2-imidatsolyyli)oksimetyyli]kinoliini-3-karboksylaatti (0,8 g, 9 %) ja se kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatilla/heksaanista.

Värittömiä prismoja.

Sp. 151 - 152°C.

Alkuaineanalyysi yhdisteelle $C_{27}H_{29}N_3O_7$:

laskettu: C 63,90, H 5,87, N 8,28,

saatu: C 63,74, H 5,87, N 7,99.

Esimerkki 99

Seosta, jossa oli etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)tiometyyli]kinoliini-3-karboksylaattia (0,6 g), 2N NaOH:ta (1,7 ml) ja etanolia (12 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttään 6 tunnin ajan. Reaktioseos konsentroitiin tyhjössä. Jäännös laimennettiin H_2O :lla, pestiin etyyliasetaatilla, tehtiin happamaksi 2N HCl:llä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin H_2O :lla, kuivattiin

MgSO₄:n päällä ja konsentroitiin tyhjössä, jolloin saatiin kiteitä. Uudelleenkiteytys etanoli-etyylieetteristä tuotti 6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)tiometyyli]kinoliini-3-karboksyylihapon (0,3 g, 53 %) värittöminä prismoina, sp. 213 - 214°C.

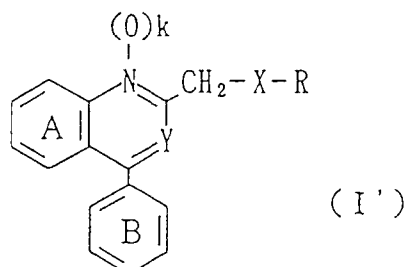
Alkuaineanalyysi yhdisteelle C₂₅H₂₅N₃O₆·1/2H₂O:

laskettu: C 59,51, H 5,19, N 8,32,

saatu: C 59,38, H 5,40, N 7,93.

Patenttivaatimukset

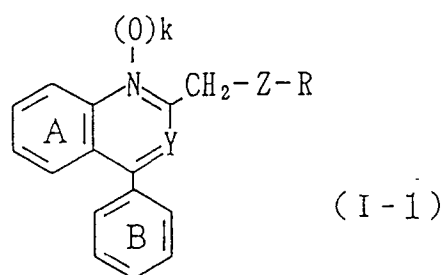
1. Menetelmä kaavan (I')



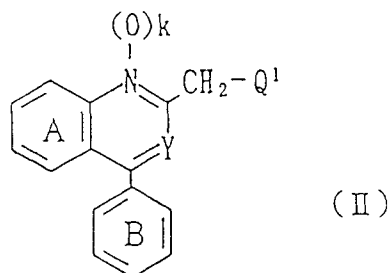
mukaisen yhdisteen tai sen suolan valmistamiseksi, jossa kaavassa Y on C-G (jossa G on karboksyyli, joka voi olla esteröity), X on mahdollisesti hapetettu rikkiatomi tai $-(CH_2)_q-$ (jossa q on kokonaisluku 1 - 5), R merkitsee mahdollisesti substituoitua hiilivetyryhmää tai mahdollisesti substituoitua heterosyklistä ryhmää, jossa renkaan muodostava hiiliatomi on kiinnittynyt tähteeseen X, kumpikin renkaista A ja B voi mahdollisesti sisältää vähintään yhden substituentin, ja k on 0 tai 1,

t u n n e t t u siitä, että

a) kaavan (I-1)



mukaisen yhdisteen tai sen suolan valmistamiseksi, jossa kaavassa Y on C-G (jossa G on karboksyyli, joka voi olla esteröity), Z on mahdollisesti hapetettu rikkiatomi, R merkitsee mahdollisesti substituoitua hiilivetyryhmää tai mahdollisesti substituoitua heterosyklistä ryhmää, jossa renkaan muodostava hiiliatomi on kiinnittynyt tähteeseen Z, kumpikin renkaista A ja B voi sisältää mahdollisesti vähintään yhden substituentin, ja k on 0 tai 1, kaavan (II)

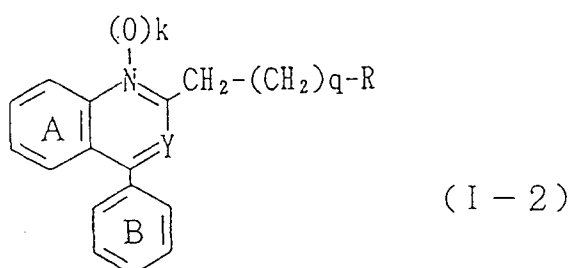


mukainen yhdiste, jossa Q^1 on poistuva ryhmä, Y on C-G (jossa G on karboksyyli, joka voi olla esteröity), kumpikin rengas A ja B voi sisältää mahdollisesti vähintään yhden substituentin ja k on 0 tai 1, tai sen suola saatetaan reagoimaan kaavan (III)

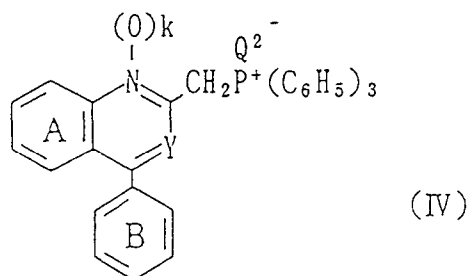
R-SH

(III)

mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R merkitsee mahdollisesti substituoitua hiilivetyatomia tai mahdollisesti substituoitua heterosyklistä ryhmää, jossa renkaan muodostava hiiliatomi on kiinnittynyt rikkiatomiin, ja tarvittaessa saatava yhdiste alistetaan hapetukseen, tai
b) kaavan (I-2)



mukaisen yhdisteen tai sen suolan valmistamiseksi, jossa kaavassa Y on C-G (jossa G on karboksyyli, joka voi olla esteröity), R merkitsee mahdollisesti substituoitua hiilivetyryhmää tai mahdollisesti substituoitua heterosyklistä ryhmää, jossa renkaan muodostava hiiliatomi on kiinnittynyt ryhmään $-(CH_2)_q-$ (jossa q merkitsee kokonaislukua 1 - 5), kumpikin renkaista A ja B voi sisältää mahdollisesti vähintään yhden substituentin ja k on 0 tai 1, kaavan (IV)



mukainen yhdiste, jossa Y on C-G (jossa G on karboksyyli, joka voi olla esteröity), Q^2 merkitsee halogeeniatomia, kumpikin renkaista A ja B voi sisältää mahdollisesti vähintään yhden substituentin ja k on 0 tai 1, saatetaan reagoimaan kaavan (V)



mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R merkitsee mahdollisesti substituoitua hiilivetyatomia tai mahdollisesti substituoitua heterosyklistä ryhmää, jossa renkaan muodostava hiiliatomi on kiinnittynyt ryhmään $-(CH_2)_{q-1}-$ (jossa q merkitsee kokonaislukua 1 - 5), ja saatava yhdiste saatetaan pelkistykseen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste tai sen suola, jossa R merkitsee alifaattisen ketjun omaavaa tyydyttynyttä hiilivetyryhmää, alifaattisen ketjun omaavaa tyydyttymätöntä ryhmää, alifaattista syklistä hiilivetyryhmää tai aromaattista hiilivetyryhmää.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste tai sen suola, jossa R merkitsee aromaattista heterosyklistä ryhmää tai ei-aromaattista heterosyklistä ryhmää.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste tai sen suola, jossa X merkitsee ryhmää $-(CH_2)_q-$.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste tai sen suola, jossa R

merkitsee alifaattisen ketjun omaavaa tyydyttymätöntä hiilivetyryhmää, alifaattista syklistä hiilivetyryhmää tai aromaattista hiilivetyryhmää.

6. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan yhdiste tai sen suola, jossa R merkitsee aromaattista heterosyklistä ryhmää tai ei-aromaattista heterosyklistä ryhmää.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan yhdiste tai sen suola, jossa G merkitsee C_1 - ϵ -alkyylioksikarbonyyliä.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan yhdiste tai sen suola, jossa G merkitsee etoksikarbonyyliä.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan yhdiste tai sen suola, jossa G merkitsee aryyli- C_1 - ϵ -alkyylioksikarbonyyliä, jonka aryyliässä voi olla mahdollisesti yksi tai useampi substituentti.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan yhdiste tai sen suola, jossa aryyli merkitsee bentsyyliä tai fenyylietyyliä, joista kumpikin voi olla mahdollisesti substituoitu.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan yhdiste tai sen suola, jossa X on tio, sulfinyyli tai sulfonyyli.

12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan yhdiste tai sen suola, jossa X on tio.

13. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan yhdiste tai sen suola, jossa q on 1.

14. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste tai sen suola, jossa kumpikin renkaista A ja B voi olla toisistaan riippumatta substituoitu 1 - 4 samanlaisella tai erilaisella substituentilla, joita ovat halogeeniatomi, nitro, mahdollisesti substituoitu alkyylili, mahdollisesti substituoitu hydroksyyli, mahdollisesti substituoitu tioli, mahdollisesti substituoitu amino, mahdollisesti substituoitu asyyli, mahdollisesti esteröity karboksyyli tai mahdollisesti substituoitu aromaattinen syklinen ryhmä, ja vierekkäiset substituentit voivat olla liittyneitä yhteen muodostaen kaavan $-(CH_2)_m-$ tai $-O-(CH_2)_n-O-$ mukaisen ryhmän (joissa m merkitsee kokonaislukua 3 - 5 ja n merkitsee kokonaislukua 1 - 3), joka muodostaa renkaan.

15. Patenttivaatimuksen 14 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste tai sen suola, jossa renkaan A substituentti on metoksi kinoliinirenkaan 6- tai 7-asemassa.

16. Patenttivaatimuksen 14 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste tai sen suola, jossa renkaan B substituentti on metoksi tai metyleenidioksi.

17. Patenttivaatimuksen 16 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste tai sen suola, jossa metoksi on renkaan B 3- tai 4-asemassa.

18. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste tai sen suola, jossa k on 0.

19. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, joka on
 etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)sulfinyyli]metyyli]kinoliini-3-karboksylaatti,
 etyyli-6,7-dimetoksi-4-(4-metyylifenyyli)-2-[(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)tiometyyli]kinoliini-3-karboksylaatti,

etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(4-metyyli-1,2,4-triatsol-3-yyli)tiometyyli]kinoliini-3-karboksylaatti,
 etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)tiometyyli]kinoliini-3-karboksylaatti,
 etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-2-[(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)tiometyyli]kinoliini-3-karboksylaatti,
 etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)tiometyyli]kinoliini-3-karboksylaatti,
 etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[2-(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)etyyli]kinoliini-3-karboksylaatti,
 etyyli-2-[(2-bentsimidatsolyyli)sulfinyylimetyyli]-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)kinoliini-3-karboksylaatti,
 etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(5-fluoribentsimidatsol-2-yyli)tiometyyli]kinoliini-3-karboksylaatti,
 etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(bentsotiatsol-2-yyli)tiometyyli]kinoliini-3-karboksylaatti,
 etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(3,4-dihydro-4-oksokinatsolin-2-yyli)tiometyyli]kinoliini-3-karboksylaatti,
 etyyli-6,7-dimetoksi-4-(4-metoksifenyyli)-2-[(bentsimidatsol-2-yyli)tiometyyli]kinoliini-3-karboksylaatti,
 etyyli-6,7-dimetoksi-4-(4-metoksifenyyli)-2-[(1-metyyli-imidatsol-2-yyli)tiometyyli]kinoliini-3-karboksylaatti,
 etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(4-kloorifenyyli)tiometyyli]kinoliini-3-karboksylaatti,
 etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(pyrido[1,2-a][1,3,4]triatsol-5-yyli)tiometyyli]kinoliini-3-karboksylaatti,

etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(4-kloorifenyyli)metyylitiometyyli]kinoliini-3-karboksylaatti,
 etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(bentsimidatsol-2-yyli)tiometyyli]kinoliini-3-karboksylaatti,
 etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(6(1H)-pyrimidin-2-yyli)tiometyyli]kinoliini-3-karboksylaatti,
 etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(3-hydroksipyridin-2-yyli)tiometyyli]kinoliini-3-karboksylaatti tai
 etyyli-6,7-dimetoksi-4-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-[(2-tiatsolin-2-yyli)tiometyyli]kinoliini-3-karboksylaatti tai
 tällaisen yhdisteen suola.

20. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I-1) mukainen yhdiste tai sen suola, jolloin Q^1 on halogeeni tai hydroksyyli, joka on aktivoitu esteröimällä orgaanisella sulfonihapolla tai orgaanisella fosforihapolla.

21. Patenttivaatimuksen 20 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I-1) mukainen yhdiste tai sen suola, jolloin Q^1 on kloori, bromi, jodi, p-tolueenisulfonyylioksi, metaanisulfonyylioksi, difenyylifosforyylioksi, dibentsyylifosforyylioksi tai dimetyylifosforyylioksi.

22. Patenttivaatimuksen 21 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I-1) mukainen yhdiste tai sen suola, jolloin Q^1 on kloori tai bromi.

23. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I-2) mukainen yhdiste tai sen suola, jossa R merkitsee alifaattisen ketjun omaavaa tyydyttymätöntä hiilivetyryhmää, alifaattista syklistä hiilivetyryhmää tai aromaattista hiilivetyryhmää.

24. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I-2) mukainen yhdiste tai sen suola, jossa R merkitsee aromaattista heterosyklistä ryhmää tai ei-aromaattista heterosyklistä ryhmää.

25. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I-2) mukainen yhdiste tai sen suola, jolloin Q² on kloori tai bromi.