(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 915653 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 915653

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D215/38
C07D215/22

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **29.11.1991**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **29.11.1991**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **04.06.1992**

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

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

03.12.1990 US 620811

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •**Hoechst-Roussel Pharmaceuticals Incorporated,** Route 202-206 North, Somerville, NJ 08876, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •**Effland, Richard Charles,** Bridgewater, NJ 08807, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 •**Fink, David M.,** Doylestown, PA 18901, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

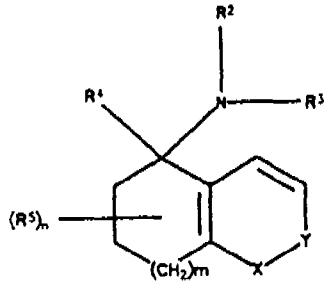
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

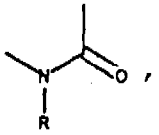
5-amino-5,6,7,8,-tetrahydrokinoliineja ja niihin liittyviä yhdisteitä,menetelmä niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö lääkeaineina

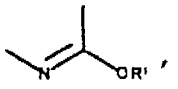
5-amino-5,6,7,8-tetrahydroquinoliner och besläktade föreningar, förfarande för deras framställning och deras användning som läkemedel

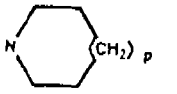
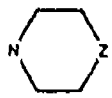
5-amino-5,6,7,8-tetrahydrokinoliineja ja niihin liittyviä yhdisteitä, menetelmä niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö lääkeaineina

Tämä keksintö koskee tetrahydrokinoliineja ja niille läheisiä yhdisteitä. Erityisemmin tämä keksintö koskee seuraavan kaavan mukaisia 5-amino-5,6,7,8-tetrahydrokinoliineja



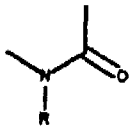
joissa X-Y on seuraavan kaavan mukainen ryhmä ,

jolloin R on vety, alkyyli, alkenyyli, alkynyyli tai aryylialkyyli, tai seuraavan kaavan mukainen ryhmä ,

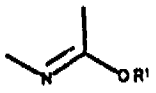
jolloin R^1 on vety, alkyyli tai aryylialkyyli; R^2 ja R^3 ovat itsenäisesti vety, alkyyli, aryylialkyyli, diaryylialkyyli, sykloalkenyylialkyyli, alkoksi, aryylialkoksi tai alkanoyyli; R^2 ja R^3 yhdessä typpiatomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, muodostavat seuraavan kaavan mukaisen yhdisteen , jolloin p on 0 tai 1, seuraavan kaavan mukaisen yhdisteen , jolloin Z on O, S, tai kaavan NR^6 mukaisen yhdisteen, jolloin R^6 on vety, alkyyli tai aryylialkyyli; R^4 on vety, alkyyli tai aryylialkyyli; R^5 on vety, alkyyli tai aryylialkyyli; ja m on 0, 1 tai 2,

ja n on 1 tai 2; tai näiden geometriset ja optiset isomeerit, tai näiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, jotka ovat hyödyllisiä muistin toimintahäiriöiden lievittämisessä, esimerkiksi niissä muistihäiriöissä, jotka liittyvät vähentyneeseen kolinergiseen toimintoon Altzheimerin taudissa, yksin tai yhdessä adjuvanttien kanssa.

Läheisiä tämän keksinnön 5-amino-5,6,7,8-tetrahydrokinoliineille ovat yhdisteet, joissa:

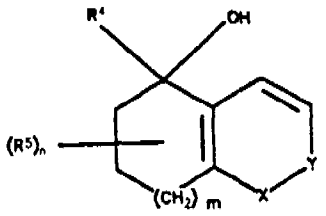
a) X-Y on seuraavan kaavan mukainen ryhmä 

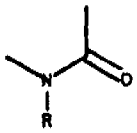
ja m on 1; ja

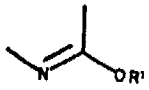
b) X-Y on seuraavan kaavan mukainen ryhmä 

ja m on 1.

Tämä keksintö koskee myös seuraavan kaavan mukaisia 5-amino-5,6,7,8-tetrahydroisokinoliineja



jolloin X-Y on seuraavan kaavan mukainen ryhmä ,

jolloin R on vety, alkyyli, alkenyyli, alkynyyli tai aryylialkyyli, tai seuraavan kaavan mukainen ryhmä 

jolloin R^1 on alkyyli tai aryylialkyyli; R^4 on vety, alkyyli tai aryylialkyyli; R^5 on vety, alkyyli tai aryylialkyyli; ja m on 0, 1 tai 2; ja n on 1 tai 2; tai näiden geometrisia tai optisia isomeereja, jotka ovat hyödyllisiä välituotteina tässä esitettyjen 5-amino-5,6,7,8-tetrahydrokinoliinien valmistuksessa.

Koko selitysosassa ja tähän liitetyissä patenttivaatimuksissa käytetty määritelmä "alkyyli" tarkoittaa suora- tai haroittunutketjuista hiilivetyryhmää, joka ei sisällä tyydyttymättömiä sidoksia, ja jossa on 1 - 8 hiiliatomia. Esimerkkejä alkyyliryhmistä ovat metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, neopentyyli, tert-pentyyli, heksyyli, pentyyli ja oktyyli, ynnä muut. Määritelmä "alkenyyli" tarkoittaa suora- tai haaroittuvaketjuista hiilivetyryhmää, joka sisältää yhden hiili-hiili-kaksoissidoksen ja jossa on 3 - 8 hiiliatomia. Esimerkkejä alkenyyliryhmistä ovat propenyyli, butenyyli, pentenyyli, heksenyyli, heptenyyli, oktenyyli ynnä muut. Määritelmä "alkynyyli" tarkoittaa suora- tai haaroittuvaketjuista hiilivetyradikaalia, joka sisältää tyydyttymättömän sidoksen yhden hiili-hiili-kolmoissidoksen muodossa, ja jossa on 3 - 7 hiiliatomia kuten 2-propynyyli, 2-butynyyli, 1-metyyli-2-butynyyli, 4-metyyli-2-pentynyyli, 4,4-dimetyyli-2-butynyyli ynnä muut. Määritelmä "sykloalkenyyli" tarkoittaa hiilivetyryhmää, jossa on yksi 4 - 6 hiiliatomin karboksyylirengas ja yksi hiili-hiili-kaksoissidos. Esimerkkejä sykloalkenyyliryhmistä ovat syklobutenyyli, syklopentenyyli ja sykloheksenyyli. Määritelmä "aryyli" tarkoittaa fenyyliä, tai yhdellä tai useammalla kloori-, bromi-, fluori-, metoksi-, 1 - 8 hiiliatomin alkyyli-, nitro-, hydroksi- tai trifluorimetyyliryhmällä substituoitua fenyyliä. Määritelmä "aralkyyli" tarkoittaa radikaalia, joka on muodostettu liittämällä alkyylifunktio aryyliosaan. Määritelmä "alkanoli" tarkoittaa yhdistettä, joka on muodostettu alkyyliryhmän ja hydroksiradikaalin kombinaatiolla. Esimerkkejä alkanoleista ovat metanoli, etanoli, 1- ja 2-propanoli, 1,2-dimetyylietanoli, heksanoli, oktanoli ynnä muut. Määritelmä "alkaanihappo" tarkoittaa yhdistettä, joka on muodostettu yhdistämällä karboksyyliryhmä vetyatomin tai alkyyliryhmän kanssa. Esimerkkejä alkaanihapoista ovat muurahaishappo, etikkahappo, propaanihappo,

2,2-dimetyylietikkahappo, heksaanihappo, oktaanihappo ynnä muut. Määritelmä "halogeeni" tarkoittaa jäsentä perheessä, johon kuuluvat fluori, kloori, bromi ja jodi. Määritelmä "alkanoyyli" tarkoittaa radikaalia, joka on muodostettu poistamalla hydroksyylifunktio alkaanihaposta. Esimerkkejä alkanoyyliryhmistä ovat formyyli, asetyyli, propionyyli, 2,2-dimetyyliasetyyli, heksanoyyli, oktanoyyli ynnä muut. Määritelmä "alkoksi" tarkoittaa monovalenttista substituenttia, joka käsittää alkyyliryhmän liitettynä eetterin hapen välityksellä, ja jonka vapaa valenssisidos on eetterin hapesta, kuten metoksi, etoksi, propoksi, butoksi, 1,1-dimetyylietoksi, pentoksi, 3-metyylipentoksi, 2-etyylipentoksi, oktoksi. Määritelmä "alempi" liitettynä mihin tahansa edellä mainituista ryhmistä tarkoittaa ryhmää, jolla on hiilirunko, jonka hiiliatomien määrä on aina kuuteen asti.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet, joilta puuttuu symmetria-alkuaine, ovat optisina antipodeina ja niiden raseemisina muotoina. Optiset antipodit voidaan valmistaa vastaavista raseemisista muodoista tavanomaisilla optisilla resoluutiotekniikoilla, mukaan luettuna esimerkiksi niiden yhdisteiden diastereomeeristen suolojen erottelu, joita luonnehtii emäksisen aminoryhmän ja optisesti aktiivisen hapon läsnäolo, tai synteesillä optisesti aktiivisista prekursoreista.

Tämä keksintö käsittää kaikki tässä kuvattujen ja patenttivaatimuksissa esitettyjen yhdisteiden optiset isomeerit ja raseemiset muodot, ja tässä esitettyjen yhdisteiden kaavojen on tarkoitus kattaa kaikki täten kuvattujen yhdisteiden optiset isomeerit.

Tämän keksinnön mukaiset uudet 5-amino-5,6,7,8-tetrahydrokinoliinit ja niille läheiset yhdisteet syntetoidaan reaktiokaavioissa A ja B kuvatuissa prosesseissa. Seuraava selitysosa kohdistuu tetrahydrokinoliinisarjaan.

Reaktiokaavioissa esitettyjä prosesseja voidaan käyttää läheisten yhdisteiden synteesissä.

Jotta päästään primaariseen amino-5,6,7,8-tetrahydrokinoliinisysteemiin 1a/1b, se on, valmistetaan tautomeerinen 2-hydroksi-5,6,7,8-tetrahydrokinoliini 1a/5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-kinolinoni 1b, jota luonnehtii primaarisen aminoryhmän (NH_2) läsnäolo, 5-okso-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-kinoliini-2 (esitetty yhtenä tautomeerinä), jonka valmistus on kuvattu julkaisussa L. Mosti, et al., Journal of Heterocyclic Chemistry, 22, 1503 (1985), O-alkyloidaan 2-alkoksi(tai -aryylialkoksi)-5-oksi-5,6,7,8-tetrahydrokinoliiniksi 3, joka muunnetaan 2-alkoksi(tai -aryylioksi)-5-hydroksi-5,6,7,8-tetrahydrokinoliiniksi 4 ja aminoidaan 5-alkanoyyliamino-2-alkoksi(tai aryylialkoksi)-5,6,7,8-tetrahydrokinoliiniksi 5. 5-alkanoyyliamino-2-alkoksi(tai -aryylialkoksi)-5,6,7,8-tetrahydrokinoliini 5 pilkotaan5-alkanoyyliamino-2-hydroksi-5,6,7,8-tetrahydrokinoliiniksi 6a/5-alkanoyyliamino-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-kinolinoniksi 6b ja hydrolysoidaan primaariseksi aminokinoliiniksi 1a/1b.

O-alkylointi toteutetaan helposti käsittelemällä 2(1H)-kinolinoni 2 kaavan 11 mukaisella halidilla

$$R^1Hal \qquad 11$$

jossa R^1 on alkyyli tai aryylialkyyli ja Hal on halogeeni aromaattisessa liuottimessa, kuten esimerkiksi bentseenissä, tolueenissä, ksyleenissä, mesityleenissä ynnä muissa, emäksen läsnä ollessa, kuten natriumkarbonaatin, kaliumkarbonaatin tai hopeakarbonaatin. Tolueeni ja hopeakarbonaatti ovat edullisimmat. Alkylointi edistyy helposti noin huoneenlämmössä (noin 25 °C). Alennettuja lämpötiloja (noin 0 - 25 °C) ja nostettuja lämpötiloja (noin 25 - 50 °C) voidaan kuitenkin käyttää.

5-oksokinoliinin 3 konversio 5-hydroksikinoliiniksi 4, jossa R^4 on alkyyli tai aryylialkyyli, toteutetaan Grignardin tekniikalla. Siten 5-oksokinoliinin 3 käsittely kaavan 12 mukaisella Grignardin reagenssilla

$$R^4MgHal \qquad 12$$

jossa R^4 on alkyyli tai aryylialkyyli ja Hal on kuten edellä, aromaattisessa liuottimessa (esim. bentseeni, tolueeni, ksyleeni tai mesityleeni) tai eetteriliuottimessa (esim. dietyylieetteri, 2-metoksietyylieetteri, tetrahydrofuraani ja dioksaani) reaktiolämpötilassa noin 0 °C:sta noin 50 °C:seen, tuottaa 5-hydroksikinoliinin 4, jossa R^4 on kuten edellä on määritelty. Aromaattinen liuotin on edullinen; tolueeni on edullisin. Edullinen reaktiolämpötila on noin 25 °C. 5-hydroksikinoliini 4, jossa R^4 on vety, voidaan valmistaa 5-oksokinoliinin 4 pelkistyksellä, esimerkiksi alkalimetalliboorihydridin kanssa alkanolissa, kuten etanolissa tai 2-propanolissa tavanomaisissa olosuhteissa.

5-hydroksi-5,6,7,8-tetrahydrokinoliinin 4 aminaatio 5-alkanoyyliamino-5,6,7,8-tetrahydrokinoliiniksi 5 toteutetaan käsittelyllä karbinolilla 4 kaavan 13 mukaisen nitriilin kanssa

$$R^7CN \qquad 13$$

jossa R^7 on alkyyli, vahvan hapon läsnä ollessa. Vahvoihin happoihin luetaan mineraalihapot, esim. hydrokloridihappo, hydrobromihappo ja rikkihappo, ja orgaaniset hapot, esim. sulfonihapot, kuten bentseenisulfonihappo ja para-tolueenisulfonihappo, ja karboksyylihapot, kuten trifluorietikkahappo. Mineraalihapot ovat edullisia; rikkihappo on edullisin. Aminoiminen toteutetaan yleensä ylimäärällä reagoivaa yhdistettä 13, nitriilin toimiessa sekä aminoi-

vana aineena että liuottimena. Reaktiolämpötila ei ole kriittinen kapealla alalla, ja reaktio etenee sopivalla nopeudella noin 25 °C:ssa (huoneenlämpötila). Alennettuja lämpötiloja alueella noin 0 °C:sta noin 25 °C:seen ja nostettuja lämpötiloja alueella noin 25 °C:sta noin 50 °C:seen voidaan käyttää, riippuen spesifisistä reagoivista aineista.

2-aryylialkoksi-5,6,7,8-tetrahydrokinoliinin 5, jossa R^1 on fenyylimetyyli tai substituoitu fenyylimetyyli, pilkkominen 2-hydroksi-5,6,7,8-tetrahydrokinoliiniksi 6a/5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-kinolinoniksi 6b toteutetaan noin 25 °C:ssa, hydrogenolyysiolosuhteissa alkanolissa, kuten metanolissa, etanolissa tai 1- tai 2-propanolissa, etanolin ollessa edullinen, jalometallikatalyytin läsnä ollessa, kantajassa tai ilman kantajaa, kuten palladium hiilessä, platina, rodium alumiinioksidissa tai rutenium, 10 % palladiumin hiilessä ollessa edullisin, vedyn paineessa alueella noin 1,7 - 5,9 baaria, vedyn paineen noin 3,8 baaria ollessa edullisin. 5-alkanoyyliamino-5,6,7,8-tetrahydrokinoliinin 6a/5-alkanoyyliamino-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-kinolinonin 6b hydrolyysi lopulliseksi primaariseksi 5-aminokinoliiniksi 1a/5-amino-2(1H)-kinolinoniksi 1b voidaan saavuttaa tavanomaisilla emäshydrolyysimenetelmillä (esim. natriumhydroksidi tai kaliumhydroksidi metanolissa tai etanolissa) tai happohydrolyysimenetelmillä (esim. suolahappo tai rikkihappo etanolissa tai 2-propanolissa).

Vaihtoehtoisesti tautomeerinen primaarinen amino-5,6,7,8-tetrahydrokinoliini 1a/1b valmistetaan kondensoimalla 5,6,7,8-tetrahydrokinolinoli 4 kaavan 14 mukaisella alkoksiamiinilla

$$R^8CH_2ONH_2 \qquad 14$$

jossa R^8 on fenyyli tai yhdellä tai useammalla halogeeni-, alkoksi-, alkyyli- tai trifluorimetyyliryhmällä substituoitu fenyyli, jotta tuotetaan metoksiamino-5,6,7,8-tetrahydrokinoliini 7, joka pilkotaan ensin 5,6,7,8-tetrahydrokinolinamiiniksi 8, ja sitten tautomeeriseksi aminokinoliiniksi 1a/1b. Kondensaatio, aminoiminen, saavutetaan saattamalla tetrahydrokinolinoli 4 kontaktiin metoksiamiinin 14 kanssa, voimakkaan mineraali- tai orgaanisen hapon läsnä ollessa aromaattisessa liuottimessa. Voimakkaisiin mineraalihappoihin luetaan halogeenivetyhapot, esimerkiksi suolahappo, bromivetyhappo ynnä muut, ja rikkihappo, typpihappo ja fosforihappo. Vahvoihin orgaanisiin happoihin luetaan dihalogeenialkanoiinihapot, esimerkiksi dikloorietikkahappo, trihalogeenialkanoiinihapot, esimerkiksi trifluorietikkahappo ja aryylisulfonihapot, esimerkiksi fenyylisulfonihappo, 4-tolyylisulfonihappo, 2-naftaleenisulfonihappo ynnä muut. Aromaattisiin liuottimiin kuuluvat bentseeni, tolueeni, ksyleeni ja mesityleeni. Trifluorietikkahappo ja tolueeni ovat edullisimmat vahva happo ja aromaattinen liuotin. Aminoiminen johdetaan yleensä noin 25 °C:ssa. Korkeampia (noin 25 °C:sta reaktioseoksen kiehumispisteeseen) ja alempia (noin 0 °C:sta noin 25 °C:seen) voidaan käyttää. Edullisin aminoimislämpötila on noin 25 °C.

Ensimmäinen pilkkominen, se on metoksiaminofunktion 7 pilkkominen, jotta tuotetaan primaarinen aminofunktio 8, toteutetaan eetteriliuottimessa, kuten tetrahydrofuraani, dioksaani, 1,2-dimetoksietaani, 2-metoksietyylieetteri ja dietyylieetteri, boraanikompleksilla, esimerkiksi boraanitetrahydrofuraanikompleksilla. Nostetut pilkkomislämpötilat, noin 50 °C:sta noin palautusjäähdytyslämpötilaan, ovat edullisia.

Toinen pilkkomisreaktio, nimittäin bentsyylieetterifunktion 8 hydrogenolyysi, jotta saadaan tautomeerinen aminokinoliini 1a/1b, toteutetaan edellä kuvatuilla pro-

sesseilla, 2-aryylialkoksikinoliinin 5 pilkkomiseksi tautomeeriksi 6a/6b.

1-alkyyli-, 1-alkenyyli- tai 1-aryylialkyyli-5-amino-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-kinolinoni 10 muodostetaan alkyloimalla tautomeerinen 5-aminokinoliini 1a/1b kaavan 15 mukaisella halidilla.

R^9Hal 15

jossa R^9 on alkyyli, alkenyyli tai aryylialkyyli ja Hal on kuten edellä. Alkylointi suoritetaan erottamalla ensin protoni tautomeeristä 1a/1b, esimerkiksi alkalimetallihydridillä aproottisessa dipolaarisessa liuottimessa ja käsittelemällä näin muodostunut anioni halidilla 15. Soveltuviin alkalimetallihydrideihin kuuluvat litiumhydridi, natriumhydridi ja kaliumhydridi. Sopiviin aproottisiin dipolaarisiin liuottimiin kuuluvat dimetyyliasetamidi, dimetyyliformamidi, dimetyylisulfoksidi ja heksametyylifosforamidi. Alkylointi, jossa käytetään alkyyliä, alkenyyli- tai aryylialkyylijodidia, se on halidia 15, jossa Hal on jodi, ja natriumhydridiä dimetyyliformamidissa, on edullisin. Tautomeerin 1a/1b alkylointi 1-substituoiduksi johdannaiseksi 10 etenee hyvin noin 25 °C:ssa. Nostettuja lämpötiloja alueella noin 25 °C:sta noin 50 °C:seen ja laskettuja lämpötiloja alueella noin 5 °C:sta noin 25 °C:seen, voidaan käyttää vaikuttamaan haluttuun transformaatioon.

Jotta päästään sekundaariseen 5-amino-5,6,7,8-tetrahydrokinoliinisysteemiin 17a/17b, se on valmistamaan tautomeerinen 2-hydroksi-5,6,7,8-tetrahydrokinoliini 17a/5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-kinolinoni 17b, jota luonnehtii sekundaarisen aminoryhmän läsnäolo (NHR^2), aryylimetoksi-5,6,7,8-tetrahydrokinoliiniamiini 7 alkyloidaan N-alkyyli-(tai N-aryylialkyyli)-N-aryylimetoksi-5,6,7,8-tetrahydrokinoliiniamiiniksi 9, joka pilkotaan ensin aminofunktios-

ta, jotta saadaan N-alkyyli-, (tai aryylialkyyli)-5,6,7,8-tetrahydrokinoliiniamiini 16 ja sitten happifunktiosta, jotta saadaan tautomeerinen 5,6,7,8-tetrahydrokinoliini 17a/17b. Alkoksiamiinin 7 alkylointi N-alkyylialkoksiamiiniksi 9 toteutetaan muodostamalla aminoanioni organometallin kanssa, esimerkiksi alkyylialkalimetallin, kuten metyylilitiumin tai aryylialkalimetallin, kuten fenyylilitiumin kanssa eetteeriliuottimessa, kuten dietyylieetterissä, tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, 1,2-dimetoksietaanissa, 2-metoksietyylieetterissä, tai niiden yhdistelmissä, ja käsittelemällä siten muodostunut anioni halidilla 15. Anioninmuodostus toteutetaan mieluiten alennetussa lämpötilassa noin -78 °C, kun taas anionin alkylointi suoritetaan edullisesti noin 25 °C:ssa.

N-aryylimetoksiryhmän 9 ja O-aryylialkyyliryhmän 16 pilkkomiset saavutetaan menettelytavoilla, jotka ovat olennaisesti samanlaiset kuin ne, joita käytetään konversioissa 7:stä 8:aan ja 5:stä 6a/6b:hen, jotka on kuvattu edellä. Vaihtoehtoisessa sovellutuksessa sekundaariseksi amino-5,6,7,8-tetrahydrokinoliiniksi 21 ja tautomeeriseksi 5,6,7,8-tetrahydrokinolinoniksi/5,6,7,8-tetrahydrokinoliiniksi 25a/25b, 1-alkyyli-5-okso-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-kinolinoni 19, valmistettu menettelytavoilla, jotka on kuvattu julkaisussa Albrecht, R. ja Schröder, E., Arch. Pharmaz., 308, 588 (1975), kondensoidaan kaavan 22 mukaisen primaarisen amiinin kanssa.

R^2R^3NH 22

jossa R^2 on alkyyli tai aryylialkyyli ja R^3 on vety, jotta tuotetaan kaavan 20 mukainen välituoteimiini, jossa sidos (-----) on C-5-hiiliatomin ja aminotypen välissä, ja joka pelkistetään sekundaariseksi 5-alkyyli- tai 5-aryylialkyyliamino-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-kinolinoniksi 21. Kondensaatio, tuottaen välituotteena imiinin 20, johdetaan vah-

van karboksyyli- tai sulfonihapon läsnä ollessa, kuten esimerkiksi trifluorietikkahapon tai bentseenisulfoni- tai para-tolueenisulfonihapon läsnä ollessa aromaattisessa liuottimessa, kuten esimerkiksi bentseenin tai tolueenin, johon on valinnaisesti liitetty reaktiossa syntyneen veden atseotrooppinen poisto. Vaikka kondensaation edistämiseksi käytetyn vahvan hapon määrä ei ole merkitsevä, edullisia ovat katalyyttiset määrät. Para-tolueenisulfonihappo ja tolueeni ovat edulliset vahva happo ja aromaattinen liuotin.

Imiinivälituote 20 valmistetaan myös kondensoimalla 1-alkyyli-5-okso-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-kinolinoni 19 primaarisen amiinin 22 kanssa titaniumtetra-isopropoksidin läsnä ollessa soveltuvassa liuottimessa, esimerkiksi asetonitriilin kanssa ei kriittisessä kondensaatiolämpötilassa, joka on noin huoneenlämpö.

Imiinivälituotteen 20 pelkistys joka johdetaan yleensä ilman puhdistusta, toteutetaan esimerkiksi alkalimetalliboorihydridillä, kuten litiumboorihydridillä, natriumboorihydridillä tai kaliumboorihydridillä alkanolissa, kuten metanolissa, etanolissa tai 1- tai 2-propanolissa lämpötilassa noin 0 °C:sta noin 50 °C:seen. Edulliset pelkistysolosuhteet ovat natriumboorihydridi etanolissa noin 25 °C:ssa.

Samoin, tautomeerinen 5,6,7,8-tetrahydrokinolinoni/5,6,7,8-tetrahydrokinoliini 25a/25b valmistetaan johtamalla 2-aryylialkyyli-5-okso-5,6,7,8-tetrahydrokinoliini 23, jossa R on aryylialkyyli ja R^5 ja m ovat kuten edellä, primaarisella amiinilla 22, jotta saadaan imiini 24, joka pelkistetään ja pilkotaan tautomeeriseksi 5-aminokinoliiniksi 25a/25b, prosessin vaiheet toteutetaan menettelytavoilla, jotka ovat oleellisesti samat kuin ne, jotka on kuvattu tässä esimerkiksi vastaaville konversioille 19:stä 20:ksi ja 16:sta 17a/17b:ksi.

Käyttämällä sekundaarista amiinia, se on kaavan 22 mukainen amiini, jossa ei R^2 eikä R^3 ole vety, ja tässä kuvattuja menettelytapoja konversiolle 19:stä 21:ksi ja 23:sta 25a/25b:ksi, voidaan rakentaa 5-(tertiaarinen)amino-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-kinolinoni 21 tai tautomeerinen 5-(tertiaarinen)-amino-5,6,7,8-tetrahydrokinoliini 25a/-kinolinoni 25b.

Käyttämällä aryylioksiamiinia, se on kaavan 22 mukaista aryylioksiamiinia, jossa R^2 on vety ja R^3 on aryylialkoksi ja prosesseja 23:n konversiossa 25a/25b:ksi, voidaan valmistaa N-aryylialkoksi-5,6,7,8-tetrahydrokinoliini 27, jossa R^8 on aryylialkyyli, oksimivälituotteen 26 kautta, joka voidaan pilkkoa tautomeeriseksi primaariseksi amino-5,6,7,8-tetrahydrokinoliiniksi 25a/tetrahydrokinolinoniksi 25b. Tässä sovellutuksessa käytetään O-aryylialkyylihydroksyyliamiinia sen halogeenivetymuodossa, kuten hydrokloridina alkanolissa, kuten etanolissa heikon emäksen läsä ollessa, kuten alkalimetalliasetaatin, esim. natriumasetaatin, nostetussa lämpötilassa, noin reaktioväliaineen palautusjäähdytyslämpötilassa, ja pelkistys toteutetaan alkalimetallisyanoboorihydridillä, kuten natriumsyaaniboorihydridillä alkaanihapossa, kuten etikkahapossa, noin 25 °C:n lämpötilassa. O,N-diaryylialkoksi-5,6,7,8-tetrahydrokinoliinin 27 pilkkominen tautomeeriseksi kinoliiniksi/kinolinoniksi 25a/25b, voidaan toteuttaa seuraamalla ohjeita 7:n pilkkomiseksi 8:ksi ja 8:n pilkkomiseksi 1a/1b:ksi.

Vielä yksi lähestymistapa 5-amino-5,6,7,8-tetrahydrokinoliineille ja läheisille yhdisteille käsittää N,2-bis(aryylialkoksi)-5,6,7,8-tetrahydro-5-kinoliiniamiinin 27 asyloinnin amidiksi 28, joka voidaan muuntaa esimerkiksi tautomeeriseksi kinolinoliksi 1a/kinolinoniksi 1b, tässä edellä kuvatuilla prosesseilla. Asylointi toteutetaan käsittelemällä 5-kinoliiniamiini 27 kaavan 29 mukaisella alkaanihappoanhydridillä

$(R^7CO)_2O$ 29

hiilihalogeeniliuottimessa, kuten dikloorimetaanissa tai trikloorietaanissa, dikloorimetaanin ollessa edullinen, promoottorin läsnä ollessa, kuten N,N-dialkyyliaminopyridiinin läsnä ollessa, esimerkiksi N,N-dimetyylipyridiinin reaktiolämpötilassa noin 0 °C:sta noin 50 °C:seen, reaktiolämpötilan noin 25 °C ollessa edullinen.

Lisänä menettelytapoihin, jotka on kuvattu julkaisussa Albrecht, R. ja Schröder, E., Arch. Pharmaz., 308, 588 (1975), N-substituoimattoman kinolonin 18 muuntamiseksi N-substituoiduksi, se on N-alkyyliksi, -alkenyyliksi tai -fenyylimetyylikinoloniksi 19, konversion 18:sta 19:ksi ollessa toteutettu käsittelemällä kinoloni 18 kaavan 30 mukaisella halidilla

RHal 30

jossa R on alkyyli, alkenyyli tai fenyylimetyyli aproottisessa dipolaarisessa liuottimessa, kuten dimetyyliasetamidissa, dimetyyliformamidissa, heksametyylifosforamidissa tai dimetyylisulfoksidissa alkalimetallihydridin läsnä ollessa, kuten litiumhydridin, kaliumhydridin tai natriumhydridin, kondensaatiolämpötilassa noin 0 °C:sta noin 50 °C:seen. Edulliset reaktio-olosuhteet ovat litiumhydridi dimetyyliformamidissa lämpötilassa noin 25 °C.

Tämän keksinnön mukaisten 5-amino-5,6,7,8-tetrahydrokinoliinien substituentit voidaan modifioida tavanomaisilla menetelmillä. Esimerkiksi aminokinolinonin 21 alkenyyliryhmä, jossa R on alkenyyli, pelkistetään vedyllä palladiumin hiilellä ollessa läsnä, ilmakehän paineessa, aminokinolinoniksi 21, jossa R on alkyyli.

Tämän keksinnön mukaiset läheiset yhdisteet voidaan valmistaa sopivista prekursoreista menetelmillä, jotka ovat olennaisesti samat kuin tässä edellä kuvatut.

Tämän keksinnön mukaiset 5-amino-5,6,7,8-tetrahydrokinoliinit ja niille läheiset yhdisteet ovat hyödyllisiä aineita muistihäiriöiden helpottamisessa, erityisesti häiriöiden, jotka liittyvät vähentyneeseen kolinergiseen aktiivisuuteen, kuten Alzheimerin taudin yhteydessä havaittuun. Tässä kuvattujen yhdisteiden aktiivisuus muistihäiriöiden helpottamisessa osoitetaan pimeänvälttämistestillä skopolamiinilla indusoitujen muistihäiriöiden, jotka liittyvät asetyylikoliinin vähentyneisiin pitoisuuksiin aivoissa, kumoamisen määrittämiseen. Tässä analyysissä käytettiin kolmea ryhmää, joihin kuului 15 koiraspuolista CFW-hiirtä, apuaine/apuainekontrolliryhmä, skopolamiini/apuaineryhmä ja skopolamiini/lääkeryhmä. Kolmekymmentä minuuttia ennen testausta apuaine/apuainekontrolliryhmä sai tavallista suolaliuosta subkutaanisesti ja skopolamiini/apuaine- ja skopolamiini/lääkeryhmät saivat skopolamiinia subkutaanisesti (3,0 mg/kg, annettuna skopolamiinihydrobromidina). Viisi minuuttia ennen testausta apuaine/apuainekontrolli ja skopolamiini/apuainekontrolliryhmät saivat tislattua vettä ja skopolamiini/lääkeryhmä sai testiyhdistettä tislatussa vedessä.

Testauslaite käsitti pleksilasisen laatikon, joka oli noin 48 cm pitkä, 30 cm korkea ja suippeneva 26 cm leveydestä ylhäältä 3 cm leveyteen pohjalle. Laatikon sisätila oli jaettu tasapuolisesti pystysuoralla esteellä valo-osastoon (valaistu 25 watin heijastuslampulla, joka riippui 30 cm päässä lattiasta) ja pimeäosastoon (peitetty). Esteen alaosassa oli reikä, joka oli 2,5 cm leveä ja 6 cm korkea, ja ansaovi, joka voitiin pudottaa estämään eläimen kulku kahden osaston välillä. Coulbourn Instruments:in sähköiskulaite pieneläimille kiinnitettiin kahteen metallilevyyn, jotka kulkivat koko laitteen pituudelta, ja valokenno asetettiin pimeäosastoon 7,5 cm päähän pystysuorasta esteestä ja 2 cm päähän lattiasta. Käyttäy-

tymistapahtumaa kontrolloitiin PDP 11/34 -pienoistietokoneella.

Esikäsittelyjakson lopussa eläin asetettiin valokammioon suoraan valolaitteen alle, katsoen poispäin pimeäkammion ovesta. Laite peitettiin sitten ja systeemi aktivoitiin. Jos hiiri kulki esteen läpi pimeäosastoon ja rikkoi valokennon säteen 180 sekunnissa, ansaovi putosi estämään paon valo-osastosta, ja annettiin sähköisku 0,4 milliampeerin intensiteetillä kolmen sekunnin ajan. Eläin poistettiin sitten välittömästi pimeäosastosta ja asetettiin kotihäkkiinsä. Jos eläin ei pystynyt rikkomaan valokennon sädettä 180 sekunnissa, se poistettiin. Latenssi rekisteröitiin sekunneissa kullekin hiirelle.

Kaksikymmentäneljä tuntia myöhemmin eläimet testattiin taas samassa laitteessa, paitsi ettei tehty mitään injektioita, eivätkä hiiret saaneet sähköiskuja. Testipäivälatenssi rekisteröitiin sekunneissa kullekin eläimelle ja eläimet poistettiin.

Suuri muuntelevuustaso (johtuen vuodenajasta, häkkioloista ja käsittelystä), joka havaittiin yhden kokeen passiivisena välttämisparadigmana, on hyvin tunnettu. Tämän tekijän kontrolloimiseksi määritettiin yksilölliset cutoff (CO) -arvot kullekin testille, kompensoimaan osamuuntelua. Lisäksi havaittiin, että 5 - 7 % hiiristä skopolamiini/apuainekontrolliryhmissä ei ollut herkkiä skopolamiinille annettuna 3 mg/kg, sk. Siten CO-arvo määriteltiin toiseksi suurimpana latenssiaikana kontrolliryhmässä heijastamaan paremmin 1/15 oletettua kontrollivastetta kussakin testiryhmässä. Kokeet eri standardien kanssa, toistettuna joukon ympäristöolosuhteita vaikutuksen alaisena, johtivat seuraavan empiirisen kriteerin kehittymiseen: paikkansapitävässä testissä CO-arvon tulee olla vähemmän kuin 120 sekuntia ja apuaine/apuainekontrolliryhmässä tulee olla vähintään 5/15 eläintä, joiden latenssit ovat suuremmat kuin CO. Yhdisteelle, jonka katsotaan ole-

van aktiivinen, skopolamiini/yhdisteryhmässä täytyy olla vähintään 3/15 hiirtä, joiden latenssit ovat suuremmat kuin CO.

Pimeänvälttämistestin tulokset on ilmaistu niiden eläinten määränä ryhmää kohti (%), joissa tämä skopolamiinin indusoima muistihäiriö poistetaan, määritettynä latenssiajan pitenemisenä. Tämän keksinnön edustamien yhdisteiden muistihäiriöiden helpottamisaktiivisuus on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1

yhdiste	**annos (mg/kg, sk.)**	**eläinten määrä (%), joiden skopolamiinin indusoima muistihäiriö on kumottu**
N-(1,2,5,6,7,8-heksahydro-5-metyyli-2-okso-5-kinolinyyli)asetamidi	0,16	20
1-metyyli-5-[(2-fenyylietyyli)amino]5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-kinolinoni	1,0	33
N-(fenyylimetoksi)-N-[2-(fenyylimetoksi)-5-5,6,7,8-tetrahydrokinolinyyli]asetamidi	1,0	20
5-[[2-(4-metoksifenyyli)-etyyli]amino]-1-metyyli-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-kinolinoni	0,3	27
5-[[2-(3,4-dikloorifenyyli)-etyyli]amino]-1-metyyli-5,6,7t,8-tetrahydro-2(1H)-kinolinoni	1,0	21
fysostigmiini	0,31	20

Muistihäiriöstä vapautuminen on esitetty myös asetyylikoliiniesteraasiaktiivisuuden inhibitiolla in vitro, analyysillä lääkkeen kyvyn määrittämiseksi inhiboida asetyylikoliinin inaktivaatiota, hermovälittäjäaineen, jolla on osuus muistihäiriöiden etiologiaan ja Altzheimerin dementiaan. Tässä analyysissä, joka on muunnelma testistä, jonka ovat kuvanneet G. L. Ellman et al., Biochem. Pharmacol., 7, 88 (1961), valmistetaan ja käytetään seuraavia reagensseja:

1. 0.05 M fosfaattipuskuri (pH 7,2)

Liuos yksiemäksisistä natriumfosfaattimonohydraattia (6,85 g) tislatussa vedessä (100 ml) lisättiin liuokseen kaksiemäksistä natriumfosfaattiheptahydraattia (13,4 g) ja tislattua vettä (100 ml) kunnes saavutettiin pH 7,2. Liuos laimennettiin yhden suhde kymmeneen tislatulla vedellä.

2. Substraatti puskurissa

0,05 M fosfaattipuskuri (pH 7,2) lisättiin asetyylitiokoliiniin (198 mg) kokonaistilavuuteen 100 ml, se on määränä (grammoja), joka riittää 100 ml:aan.

3. 5,5-ditiobisnitrobentsoehappo puskurissa

0,05 M fosfaattipuskuri (pH 7,2) lisättiin 5,5-ditiobisnitrobentsoehappoon kokonaistilavuuteen 100 ml, se on, määränä (grammoja), joka riittää 100 ml:aan.

4. Lääkkeen kantaliuos

Kaksi millimolaarinen testilääkkeen kantaliuos valmistetaan sopivana määränä soveltuvaan liuottimeen, joko etikkahappo tai dimetyylisulfoksidi, 5,5-dinitrobisbentseenihapon kanssa puskurissa. Lääkkeen kantaliuoksesta tehdään laimennosarja (1:10) niin, että lopullinen konsentraatio kyvetissä on 10^{-4} molaarinen.

Koiraspuoliset Wistar-rotat tapetaan, aivot poistetaan nopeasti, corpora strita leikataan irti, punnitaan ja homogenisoidaan 19 tilavuuteen (noin 7 mg proteiinia/ml) 0,05 M fosfaattipuskuria (pH 7,2) käyttäen Potter-

Elvehjem-homogenisaattoria. 25 µl näyte tästä suspensiosta lisätään 1 ml:aan kantajaa tai useisiin eri konsentraatioihin testilääkettä ja esi-inkuboidaan 10 minuuttia 37 °C:ssa. Entsyymiaktiivisuus määritetään Beckman DU-50-spektrofotometrillä, jossa oli seuraavat ohjelmat, ja välineet:

1. Kinetics Soft-Pac™ moduuli nro 598273;
2. ohjelma nro 6 Kindata;
3. lähde - Vis;
4. aallonpituus - 412 nm;
5. imijä - ei;
6. kyvetit - 2 ml kyvettejä käyttävä automaattinen 6-näytteenotin
7. nollanäyte - 1 jokaista substraattikonsentraatiota varten;
8. väliaika - 15 sekuntia (15 tai 30 sekuntia kinetiikkaa varten);
9. kokonaisaika - 5 minuuttia (5 tai 10 minuuttia kinetiikkaa varten);
10. piirturi - kyllä;
11. alue - automaattinen säätö;
12. kulmakerroin - kasvava;
13. tulokset - kyllä (antaa kulmakertoimen) ja
14. tekijä - 1.

Reagenssit lisätään nolla- ja näytekyvetteihin seuraavasti:

1. nolla: 0,8 ml 5,5-ditiobisnitrobentsoehappoa 0,8 ml substraattia puskurissa
2. kontrolli: 0,8 ml 5,5-ditiobisnitrobentsoehappoa/entsyymi, 0,8 ml substraattia puskurissa
3. lääke: 0,8 ml 5,5-ditiobisnitrobentsoehappoa/lääke/entsyymi, 0,8 ml substraattia puskurissa

Nolla-arvot märitetään jokaiselle ajolle kontrolloimaan substraatin ei-entsymaattista hydrolyysia ja nämä arvot vähennetään automaattisesti Kindata-ohjelmalla, joka

on käytettävissä kineettisessä soft-pac-moduulissa. Tämä ohjelma laskee myös absorbanssin muutoksen nopeuden kullekin kyvetille.

IC_{50}-määrityksiä varten

Substraattikonsentraatio on 10 mmol laimennettuna 1:2 analyysissä, niin että lopullinen konsentraatio on 5 mmol. 5,5-ditiobisnitrobentsoehappokonsentraatio on 0,5 mmol, niin että lopullinen konsentraatio on 0,25 mmol.

$$\% \text{ inhibitio} = \frac{(\text{kontrollin kulmakerroin} - \text{lääkkeen kulmakerroin})}{\text{kontrollin kulmakerroin}} \times 10$$

IC_{50}-arvot lasketaan log-probit

Taulukko II

Yhdisteet	**Asetyylikoliini-esteraasiaktiivisuuden esto Ic_{50} (µM)**
5-[[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]-amino]-5,6,7,8-tetrahydro-1-metyyli-2(1H)-kinolinoni	6,6
5,6,7,8-tetrahydro-5-[[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]amino]-1-metyyli-2(1H)-kinolinoni	9,6
5-[[2-(3,4-dikloorifenyyli)etyyli]-amino]-5,6,7,8-tetrahydro-1-metyyli-2(1H)-kinolinoni	2,9
5,6,7,8-tetrahydro-5-[(2-fenyylietyyli)amino]-1-propyyli-2(1H)-kinolinonifumaraatti	3,1
fysostigmiini	0,13

Muistihäiriön ja skopolamiinin indusoiman muistihäiriön kumoaminen saavutetaan, kun tässä esitettyjä 5-amino-5,6,7,8-tetrahydrokinoliineja ja niille läheisiä yhdisteitä annetaan kohteelle, joka tarvitsee tällaista hoitoa, tehokkaana oraalisena, parenteraalisena tai intravenaalisena annoksena, noin 0,01 - 100 mg/kg ruumiinpainoa kohti vuorokaudessa. Erityisen tehokas annos on noin 25 mg/kg ruumiinpainoa kohti vuorokaudessa. Tulee kuitenkin ymmärtää, että mille tahansa erityiselle kohteelle tulee määritellä spesifiset annokset hoito-ohjelmaan yksilöllisen tarpeen mukaan ja edellä mainitun yhdisteen antavan henkilön tai yhdisteen antamista valvovan henkilön ammatillisen arvioinnin mukaan. Tulee edelleen ymmärtää, että tässä esitetyt annokset ovat vain esimerkin luonteiset, ja etteivät ne missään määrin rajoita keksinnön käytäntöönpanoa.

Tämän keksinnön mukaisiin yhdisteisiin kuuluvat:

a. 5[[2-(4-hydroksifenyyli)etyyli]amino-1-metyyli-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-kinolinoni;

b. N-[2-metoksi-5,6,7,8-tetrahydro-5-kinolinyyli]-N-metoksipropioniamidi;

c.1-(2-fenyylietyyli)-5-(1-propoksiamino)-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-kinolinoni;

d.1,5-dimetyyli-5-(1-piperidinyyli)-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-kinolinoni;

e. 2-hydroksi-5-metyyli-5-(1-piperatsinyyli)-5,6,-7,8-tetrahydrokinoliini;

f. 1,5-dimetyyli-5-(4-morfolinyyli)-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-kinolinoni;

g. 2-hydroksi-5-metyyli-5-(4-tiomorfolinyyli-5,6,-7,8-tetrahydrokinoliini;

h. 1,5-dimetyyli-5-[3-(propynyyli)amino]-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-kinolinoni;

i. 5-amino-1,5,6,7-tetrahydro-1,5-dimetyyli-2H-1-pyridiini-2-oni.

Tehokkaat määrät tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan antaa kohteelle millä tahansa useista menetelmistä, esimerkiksi oraalisesti, kuten kapseleina tai tabletteina, parenteraalisesti steriilien liuosten tai suspensioiden muodossa ja joissain tapauksissa intravenaalisesti steriilien liuosten muodossa. Vapaat emäksiset lopputuotteet, vaikka ne ovat tehokkaita sinänsä, voidaan formuloida ja antaa niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien additiosuolojen muodossa, stabiilisuuden, kiteytyksen soveltuvuuden, lisääntyneen liukoisuuden ynnä muiden tarkoitusten vuoksi.

Edullisiin farmaseuttisesti hyväksyttäviin additiosuoloihin kuuluvat mineraalihappojen suolat, esimerkiksi suolahappo, rikkihappo, typpihappo ynnä muut, yksiemäksisten karboksyylihappojen suolat, kuten esimerkiksi etikkahappo, propionihappo ynnä muut, kaksiemäksisten karboksyylihappojen suolat, kuten esimerkiksi omenahappo, fumaarihappo, oksaalihappo ynnä muut ja kolmiemäksisten karboksyylihappojen suolat, kuten esimerkiksi karboksisukkiinihappo, sitruunahappo ynnä muut.

Tämän keksinnön aktiiviset yhdisteet voidaan antaa oraalisesti, esimerkiksi inertissä laimennusaineessa tai syötävän kantajan kanssa. Ne voidaan sulkea gelatiinikapseleihin tai puristaa tableteiksi. Oraalisen terapeuttisen annon tarkoituksia varten edellä mainitut yhdisteet voidaan sisällyttää täyteaineisiin ja käyttää tablettien, kapseleiden, eliksiirien, suspensioiden, siirappien, vohvelien, purukumien ynnä muiden muodossa. Näiden valmisteiden tulisi sisältää vähintään 0,5 % aktiivista yhdistettä, mutta määrä voi vaihdella riippuen kustakin muodosta, ja voi sopivasti olla välillä 4 - noin 75 % yksikköpainosta. Tässä esitetyn yhdisteen määrä näissä koostumuksissa on sellainen, että sopiva annos saavutetaan. Tämän keksinnön mukaiset edulliset koostumukset ja valmisteet

valmistetaan siten, että oraalinen annosyksikkömuoto sisältää 1,0 - 300 mg aktiivista yhdistettä.

Tabletit, pillerit, kapselit, trokeet ynnä muut voivat sisältää myös seuraavia aineosia: sidosaineen, kuten mikrokiteisen selluloosan, traganttikumin tai gelatiinin; täyteaineen, kuten tärkkelyksen tai laktoosin, hajotusaineen, kuten algiinihapon, primogeelin, maissitärkkelyksen ynnä muut; voiteluaineen, kuten magnesiumstearaatin tai Sterotesin; liukuaineen, kuten kolloidisen silikonidioksidin ja makeutusaineen, kuten sakkaroosin tai sakkariinin tai makuaineen, kuten piparmintun, metyylisalisylaatin tai appelsiinimakuaineen. Kun annosyksikkö on kapseli, se voi sisältää edellä mainittujen materiaalityyppien lisäksi nestemäisen kantajan, kuten rasvaöljyn. Toiset annosyksikkömuodot voivat sisältää muita materiaaleja, jotka muuntelevat annosyksikön fysikaalista muotoa, esimerkiksi päällysteinä. Siten tabletit tai pillerit voivat olla päällystetyt sokerilla, sellakalla tai muilla suolelle sopivilla päällysteillä. Siirappi voi sisältää aktiivisten yhdisteiden lisäksi sakkaroosia makeutusaineena ja tiettyjä säilöntäaineita, väriaineita ja makuaineita. Näiden eri koostumusten valmistuksessa käytettyjen materiaalien tulee olla farmaseuttisesti puhtaita ja myrkyttömiä käytettyinä määrinä.

Parenteraalista terapeuttista antoa varten tämän keksinnön mukaiset aktiiviset yhdisteet voidaan liittää liuokseen tai suspensioon. Näiden valmisteiden tulisi sisältää vähintään 0,1 % edellä mainittua yhdistettä, mutta määrä voi vaihdella noin 0,5 - 50 %:iin painosta. Aktiivisen yhdisteen määrä tällaisissa koostumuksissa on sellainen, että saavutetaan sopiva annos. Tämän keksinnön mukaiset edulliset koostumukset ja valmisteet valmistetaan siten, että parenteraalinen annosyksikkö sisältää 0,5 - 100 mg aktiivista yhdistettä.

Liuokset tai suspensiot voivat myöskin sisältää seuraavia yhdisteitä: steriilin laimennusaineen, kuten veden injektiota varten, suolaliuoksen, rasvaöljyjä, polyetyleeniglykoleja, glyseriiniä, propyleeniglykolia tai muita synteettisiä liuottimia; antibakteerisia aineita, kuten bentsyylialkoholia tai metyyliparabensiä; antioksidantteja, kuten askorbiinihappoa tai natriumbisulfiittia; kelatoivia aineita, kuten etyleenidiamiinitetraetikkahappoa; puskureita, kuten asetaatteja, sitraatteja tai fosfaatteja ja aineita toonisuuden säätämiseksi, kuten natriumkloridia tai dekstroosia. Parenteraalinen valmiste voidaan sisällyttää ampulleihin, kertakäyttöruiskuihin tai moniannosampulleihin, jotka on tehty lasista tai muovista.

Seuraavat esimerkit ovat ainoastaan valaisutarkoitukseen, eikä niitä ole esitetty keksintöä rajoittamaan.

Esimerkki 1

5,6,7,8-tetrahydro-5-okso-2-(fenyylimetoksi)kinoliini

Suspensiota 5,6,7,8-tetrahydro-5-okso-2(1H)-kinolinonia (33,0 g), hopeakarbonaattia (35,0 g) bentsyylibromidia (44,4 g) ja tolueenia (400 ml) sekoitettiin huoneenlämmössä 72 tuntia. Seos suodatettiin ja suodos konsentroitiin. Jäännöksen triturointi petrolieetterillä antoi 45,6 g (83 %) tuotetta.

Esimerkki 2

5,6,7,8-tetrahydro-5-hydroksi-5-metyyli-2-(fenyylimetoksi)kinoliini

Metyylimagnesiumbromidi (3,0 M dietyylieetterissä, 47 ml) lisättiin pisaroittain liuokseen, joka sisälsi 5,6,7,8-tetrahydro-5-okso-2-(fenyylimetoksi)kinoliinia (29,6 g) ja tolueenia (1 l) 0 °C:ssa. Reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan, sekoittaen. Reaktioseos sammutettiin sitten tyydyttyneellä ammoniumkloridiliuoksella, kerrokset erotettiin ja vesifaasi uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin

suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja suodos konsentroitiin, jotta tuotettiin 31,7 g (92,0 %) tuotetta.

Esimerkki 3

5,6,7,8-tetrahydro-5-metyyli-2-(fenyylimetoksi)-5-kinoliiniamiinihemifumaraatti

Trifluorietikkahappo (17,4 g) lisättiin yhtenä eränä liuokseen, joka sisälsi 5,6,7,8-tetrahydro-5-metyyli-2-(fenyylimetoksi)kinoliini-5-olia (41 g), fenyylimetoksiamiinia (47 g) ja tolueenia (770 ml) huoneenlämmössä. Liuosta sekoitettiin huoneenlämmössä 24 tuntia ja sammutettiin sitten konsentroidulla ammoniumhydroksidiliuoksella. Kerrokset erotettiin ja vesifaasi uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolaliuoksella, kuivattiin kaliumkarbonaatilla, suodatettiin ja suodos konsentroitiin. Puhdistus korkean erotuskyvyn nestekromatografialla (silikageelieluointi etyyliasetaatti/heksaaneilla) antoi 44,2 g (77 %) 5,6,7,8-tetrahydro-5-metyyli-N,2-bis(fenyylimetoksi)-5-kinoliiniamiinia.

Erä 5,6,7,8-tetrahydro-5-metyyli-N,2-bis(fenyylimetoksi)kinoliiniamiinia (30,3 g) tetrahydrofuraanissa (120 ml) käsiteltiin pisaroittain boraani-tetrahydrofuraanikompleksilla (1 M, tetrahydrofuraanissa, 243 ml) 0 °C:ssa. Liuosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 2 tuntia, jäähdytettiin 0 °C:seen ja lisättiin vettä (30 ml). Seos konsentroitiin tyhjiössä, lisättiin 20 % kaliumhydroksidiliuosta (50 ml) ja seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 1,5 tuntia. Seos jäähdytettiin, happamoitettiin 6N suolahapolla ja pestiin dietyylieetterillä. Vesifaasi tehtiin emäksiseksi kaliumhydroksidiliuoksella ja seos uutettiin dikloorimetaanilla. Yhdistetyt organiset kerrokset pestiin suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja suodos konsentroitiin.

2,9 g annos jäännöstä (19,6 g) liuotettiin etyyliasetaattiin ja liuosta käsiteltiin samalla määrällä fumaarihappoa. Sakka kerättiin; saanto oli 2,68 g (68 %) tuotetta, sp. 189 - 190 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{19}H_{22}N_2O_3$:lle: 69,92 % C, 6,79 % H, 8,58 % N

Havaittu 69,59 % C, 6,73 % H, 8,55 % N

Esimerkki 4

5,6,7,8-tetrahydro-5-amino-5-metyyli-2(1H)-kinolinonihydrokloridi

5,6,7,8-tetrahydro-5-metyyli-2-(fenyylimetoksi)-5-kinoliiniamiinidihydrokloridi (9,5 g) ja 10 % palladium hiilellä (730 mg) absoluuttisessa etanolissa (500 ml) ravisteltiin Parrin hydrogenointilaitteessa alkaen 55 psi:stä vetyä, kunnes vedyn otto loppui. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja suodos neutraloitiin 4-polyvinyylipyridiinillä ja konsentroitiin. Jäännös suspendoitiin kuumaan metanoliin ja kiinteä aine kerättiin. Kiinteä aine yhdistettiin materiaaliin, joka kiteytyi metanolista, jotta saatiin 3,36 g (56 %) tuotetta, sp. 214 - 216 °C (haj.).

Analyysi:

Laskettu $C_{10}H_{15}N_2O$:lle: 55,94 % C, 7,04 % H, 13,05 % N

Havaittu: 55,71 % C, 7,02 % H, 12,91 % N

Esimerkki 5

5,6,7,8-tetrahydro-5-amino-1,5-dimetyyli-2(1H)-kinolinoni

Seosta natriumhydridiä (50 % öljyssä, 2,9 g), 5-amino-5,6,7,8-tetrahydro-5-metyyli-2(1H)-kinolinonihydrokloridia (5,43 g) ja dimetyyliformamidia (370 ml) sekoitettiin huoneenlämmössä 1,5 tuntia. Metyylijodidi (3,97 g) lisättiin ja seoksen annettiin seistä huoneenlämmössä 20 tuntia. Reaktioseos konsentroitiin tyhjiössä ja jäännös pestiin dikloorimetaanilla. Pesuliuokset konsentroitiin, jäännös liuotettiin seokseen etyyliasetaattia ja metanolia

ja käsiteltiin 0,5 ekvivalentilla fumaarihappoa. Sakka (2,65 g) yhdistettiin 1,9 g:n näytteen kanssa, joka oli saatu toisesta kokeesta ja yhdistetty materiaali käsiteltiin 5-%:isella natriumhydroksidiliuoksella ja uutettiin dikloorimetaanilla. Uute konsentroitiin. Jäännöksen uudelleenkiteytys etyyliasetaatista tuotti 2,1 g (23 %) tuotetta, sp. 166 - 167,5 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{11}H_{16}N_2O$:lle	68,72 % C,	8,39 % H, 14,57 % N
Havaittu:	68,68 % C,	8,37 % H, 14,52 % N

Esimerkki 6

N,2-bis(fenyylimetoksi)-5,6,7,8-tetrahydro-N,5-dimetyyli-5-kinoliiniamiini

Metyylilitium (1,4 M dietyylieetterissä, 37,7 ml) lisättiin pisaroittain 20 minuutin aikana liuokseen, joka sisälsi N,2-bis(fenyylimetoksi)-5,6,7,8-tetrahydro-5-metyyli-5-kinoliiniamiinia (18,1 g) ja tetrahydrofuraania (20 ml) -78 °C:ssa. Seoksen annettiin lämmetä huoneenlämpöön 2 tunnin ajan ja sitä sekoitettiin huoneenlämmössä vielä 1 tunti. Liuos sammutettiin tyydyttyneellä ammoniumkloridiliuoksella ja uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä kaliumkarbonaatilla, suodatettiin ja suodos konsentroitiin. Jäännös puhdistettiin korkean erotuskyvyn nestekromatografialla (silikageeli, eluointi etyyliasetaatilla/heksaaneilla), jotta tuotettiin 12,3 g (65 %) tuotetta.

Esimerkki 7

5,6,7,8-tetrahydro-N,5-dimetyyli-2-(fenyylimetoksi)-5-kinoliiniamiini

5,6,7,8-tetrahydro-N,5-dimetyyli-N,2-bis(fenyylimetoksi)-5-kinoliiniamiini (12,3 g) tetrahydrofuraanissa (160 ml) 0 °C:ssa käsiteltiin pisaroittain boraani-tetrahydrofuraanikompleksilla (1 M tetrahydrofuraanissa 63,4 ml) Liuosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 3 tuntia,

jäähdytettiin 0 °C:seen ja lisättiin vettä (30 ml). Reaktioseos konsentroitiin tyhjiössä, lisättiin 20 % kaliumhydroksidiliuosta (60 ml) ja seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 2 tuntia. Seos jäähdytettiin, happamoitettiin konsentroidulla suolahapolla ja pestiin dietyylieetterillä. Vesifaasi tehtiin emäksiseksi 20 % kaliumhydroksidiliuoksella ja uutettiin dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolaliuoksella, kuivattiin kaliumkarbonaatilla, suodatettiin ja suodos konsentroitiin, jotta saatiin 6,3 g (92 %) tuotetta.

Esimerkki 8

5,6,7,8-tetrahydro-5-metyyli-5-(metyyliamino)-2(1H)-kinolinonihydrokloridi

5,6,7,8-tetrahydro-N,5-dimetyyli-2-(fenyylimetoksi)-5-kinoliiniamiini (6,3 g) etanolissa (500 ml) happamoitettiin noin pH 2:een liuoksella suolahappoa 2-propanolissa. 10 % palladium hiilellä (315 mg) lisättiin, ja seosta ravisteltiin Parr-hydrogenointilaitteessa, alkaen 55 psi:stä vetyä, kunnes vedyn otto loppui. Katalyytti kerättiin pois ja suodos neutraloitiin 4-polyvinyylipyridiinillä. Liuos konsentroitiin tyhjiössä tilavuuteen noin 75 ml ja lisättiin dietyylieetteri. Sakka kerättiin ja kiteytettiin uudelleen ensin metanolista ja sitten vedestä/2-propanolista, jotta saatiin 1,3 g (25 %) tuotetta, sp. 190 - 195 °C (haj.).

Analyysi:

Laskettu: $C_{11}H_{17}ClN_2O$:lle: 57,77 % C, 7,49 % H, 12,25 % N
Havaittu: 57,36 % C, 7,46 % H, 12,11 % N

Esimerkki 9

5,6,7,8-tetrahydro-5-hydroksi-2-(fenyylimetoksi)-5-(fenyylimetyyli)kinoliini

Bentsyylimagnesiumkloridi (1,0 M dietyylieetterissä, 175 ml) lisättiin pisaroittain liuokseen 5,6,7,8-tetrahydro-5-okso-2-(fenyylimetoksi)kinolinonia (37,0 g) ja 1,4 l tolueenia 0 °C:ssa. Seoksen annettiin lämmetä huo-

neenlämpötilaan ja lisättiin saturoitua ammoniumkloridia. Kerrokset erotettiin ja vesifaasi uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja suodos konsentroitiin, jotta saatiin 50,0 g tuotetta.

Esimerkki 10

5,6,7,8-tetrahydro-2-(fenyylimetoksi)-5-(fenyylimetyyli)-5-kinoliiniamiini

Trifluorietikkahappo (16,6 g) lisättiin yhtenä annoksena liuokseen 5,6,7,8-tetrahydro-5-hydroksi-2-(fenyylimetoksi)-5-(fenyylimetyyli)kinoliinia (50 g), fenyylimetoksiamiinia (44,8 g) ja tolueenia (600 ml) huoneenlämmössä. Liuosta sekoitettiin huoneenlämmössä 19 tuntia ja reaktioseos sammutettiin konsentroidulla ammoniumhydroksidiliuoksella. Kerrokset erotettiin ja vesifaasi uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolaliuoksella, kuivattiin kaliumkarbonaatilla, suodatettiin ja suodos konsentroitiin. Puhdistus korkean erotuskyvyn nestekromatografialla (silikageeli, eluointi etyyliasetaatti/heksaaneilla) antoi 40,0 g (61 %) 5,6,7,8-tetrahydro-N,2-bis(fenyylimetoksi)-5-(fenyylimetyyli)-5-kinoliiniamiinia.

5,6,7,8-tetrahydro-N,2-bis(fenyylimetoksi)-5-(fenyylimetyyli)-5-kinoliiniamiini (40,0 g) tetrahydrofuraanissa (90 ml) käsiteltiin pisaroittain boraani-tetrahydrofuraanikompleksilla (1M tetrahydrofuraania, 267 ml) 0 °C:ssa. Liuosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 3 tuntia, jäähdytettiin 0 °C:seen ja lisättiin vettä (30 ml). Reaktioseos konsentroitiin tyhjiössä, lisättiin 20 % kaliumhydroksidiliuosta (60 ml) ja seosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 8 tuntia. Seos jäähdytettiin, happamoitettiin konsentroidulla suolahapolla ja pestiin dietyylieetterillä. Vesifaasi tehtiin emäksiseksi 20 % kaliumhydroksidiliuoksella ja uutettiin dikloorimetaanil-

la. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolaliuoksella, kuivattiin kaliumkarbonaatilla, suodatettiin, ja suodos konsentroitiin, jotta saatiin 19,1 g (37,0 %) tuotetta.

Esimerkki 11

5-amino-5,6,7,8-tetrahydro-5-(fenyylimetyyli)-2(1H)-kinolinonihydrokloridi

Seos 5,6,7,8-tetrahydro-5-(fenyylimetyyli)-2-(fenyylimetoksi)-5-kinoliiniamiinia (19,1 g) ja 10 % palladiumia hiilellä (1,5 g) etanolissa (1 l) happamoitettiin noin pH 2 - 3:een 2-propanoli/suolahappoliuoksella. Seosta ravisteltiin Parr-hydrogenaatiolaitteessa, alkaen 55 psi:stä vetyä, kunnes vedyn otto loppui. Katalyytti poistettiin suodattamalla, suodos neutraloitiin 4-polyvinyylipyridiinillä ja konsentroitiin. Jäännös trituroitiin seoksella metanolia ja etyyliasetaattia. Sakka kerättiin ja kiteytettiin uudelleen vesi/metanoli/etyyliasetaatista, jotta saatiin 4,6 g (28 %) tuotetta, sp. 235 - 238 °C (haj.), kahtena keräyksenä.

Analyysi:

Laskettu $C_{16}H_{19}ClN_2O$:lle: 66,09 % C, 6,59 % H, 9,63 % N

Havaittu: 65,83 % C, 6,68 % H, 9,56 % N

Esimerkki 12

N-[5,6,7,8-tetrahydro-5-metyyli-2-(fenyylimetoksi)-5-kinolinyyli]asetamidi

Konsentroitua rikkihappoa (70 ml) lisättiin pisaroittain 45 minuutin aikana liuokseen 5,6,7,8-tetrahydro-5-hydroksi-5-metyyli-2-(fenyylimetoksi)kinoliinia (14,0 g) ja asetonitriiliä (200 ml) 0 °C:ssa. Liuosta sekoitettiin huoneenlämmössä 18 tuntia, kaadettiin jäihin ja tehtiin emäksiseksi pH 8:aan 50 % natriumhydroksidiliuoksella. Vesifaasi uutettiin etyyliasetaatilla ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja suodos konsentroitiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatogra-

fialla (silikageeli, eluointi etyyliasetaatilla). Sopivat fraktiot kerättiin ja haihdutettiin. Jäännöksen kiteytys uudelleen (kahdesti) etyyliasetaatista/heksaaneista antoi 2,60 g (16 %) tuotetta, sp. 153 - 154 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{19}H_{22}N_2O_2$:lle 73,52 % C, 7,14 % H, 9,02 % N
Havaittu: 73,88 % C, 7,12 % H, 9,02 % N

Esimerkki 13

N-(1,2,5,6,7,8-heksahydro-5-metyyli-2-okso-5-kinolinyyli)asetamidi

5,6,7,8-tetrahydro-N-[5-metyyli-2(fenyylimetoksi)-5-kinolinyyli]asetamidihydrokloridi (4,5 g) ja 10 % palladium hiilellä (225 mg) absoluuttisessa etanolissa (250 ml) ravisteltiin Parr-hydrogenoitilaitteessa vedyn alkupaineessa 55 psi:tä, kunnes vedyn otto loppui. Katalyytti poistettiin suodattamalla, suodos neutraloitiin 4-polyvinyylipyridiinillä ja seos konsentroitiin. Jäännös yhdistettiin 1,79 g näytteeseen, joka saatiin toisesta kokeesta. Kiteytys uudelleen absoluuttisesta etanolista antoi 2,81 g (60 %) tuotetta sp. 235 - 237 °C (haj.).

Analyysi:

Laskettu $C_{12}H_{16}N_2O_2$:lle: 65,43 % C, 7,32 % H, 12,72 % N
Havaittu: 65,02 % C, 7,27 % H, 12,54 % N

Esimerkki 14

5,6,7,8-tetrahydro-5[(2-fenyylietyyli)amino]-2(1H)-kinolinonihydrokloridi

Seosta fenetyyliamiinia (5,0 g), 5,6,7,8-tetrahydro-2-(fenyylimetoksi)-5-oksokinoliinia (10,0 g) ja katalyyttinen määrä paratolueenisulfonihappoa (206 mg) kuumennettiin palautusjäähdytyksessä tolueenissa (200 ml) atseotrooppisen veden poiston yhteydessä 36 tuntia. Liuos jäähdytettiin ja pestiin vedellä. Vesifaasi uutettiin dikloorimetaanilla ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja suodos konsentroitiin. Natriumboo-

rihydridi (1,4 g) lisättiin jäännöksen ja etyylialkoholin (125 ml) liuokseen, ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 3 tuntia. Reaktioseos konsentroitiin tyhjiössä, jäännös sammutettiin vedellä ja seos uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja suodos konsentroitiin, jotta saatiin 12,5 g (92 %) 5,6,7,8-tetrahydro-5-(2-fenetyyliamino)-2-(fenyylimetoksi)kinoliinia.

5,6,7,8-tetrahydro-5-(2-fenetyyliamino)-2-(fenyylimetoksi)kinoliini (12,5 g) muunnettiin sen hydrokloridiksi. Hydrokloridi ja 10 % palladium hiilellä (830 mg) metanolissa (1 l) ravisteltiin Parr-hydrogenointilaitteessa, alkaen vedyn paineesta 55 psi:tä, kunnes vedyn otto loppui. Katalyytti poistettiin suodatuksella, suodos neutraloitiin 4-polyvinyylipyridiinillä ja konsentroitiin. Jäännöksen kiteytys uudelleen metanoli/etyyliasetaatista antoi 2,68 g tuotetta, sp. 200 - 202 °C (haj.). Tuotetta saatiin lisää 2,2 g muista nesteistä; kokonaissaanto oli 42 %.

Analyysi:

Laskettu $C_{17}H_{21}ClN_2O$:lle: 66,99 % C, 6,94 % H, 9,19 % N
Havaittu: 66,85 % C, 6,96 % H, 9,12 % N

Esimerkki 15

5,6,7,8-tetrahydro-1-metyyli-5-[(2-fenyylietyyli)-amino]-2(1H)-kinolinonidihydrokloridimonohydraatti

Seosta fenetyyliamiinia (6,0 g), 5,6,7,8-tetrahydro-1-metyyli-5-okso-2(1H)-kinolinonia (8,0 g) ja katalyyttistä määrää paratolueenisulfonihappoa kuumennettiin tolueenissa (90 ml) palautusjäähdytyksessä 18 tuntia, veden atseotrooppisen poiston kanssa. Liuos jäähdytettiin ja pestiin vedellä. Vesifaasi uutettiin dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja suodos konsentroitiin. Jäännös pestiin heksaaneilla ja liuotin dekantoitiin. Natriumboorihydridi (0,82 g) lisät-

tiin jäännösliuokseen etyylialkoholissa (160 ml) ja seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 0,5 tuntia. Reaktioseos konsentroitiin tyhjiössä, jäännös sammutettiin vedellä ja seos uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja suodos konsentroitiin. Jäännös liuotettiin metanoliin ja käsiteltiin eetterikloorivedyllä. Seos konsentroitiin tyhjiössä ja jäännös liuotettiin etanoliin. Lisättiin etyyliasetaattia, sakka kerättiin ja sakka kiteytettiin uudelleen kahdesti etanoli-etyyliasetaatista, jotta saatiin 4,0 (24 %) tuotetta, sp. 163 - 166 °C (pehmenee 142 °C:ssa).

Analyysi:

Laskettu $C_{18}H_{26}Cl_2N_2O_2$:lle: 57,91 % C, 7,02 % H, 7,50 % N

Havaittu: 57,97 % C, 6,93 % H, 7,47 % N

Esimerkki 16

5,6,7,8-tetrahydro-N,2-bis(fenyylimetoksi)-5-kinoliiniamiini

5,6,7,8-tetrahydro-5-okso-2-(fenyylimetoksi)kinoliinia (20 g), O-bentsyylihydroksyyliamiinihydrokloridia (19 g) ja natriumasetaattia (9,8 g) 1/1 seoksessa etanolia ja vettä (200 ml) kuumennettiin palautusjäähdytyksessä 3 tuntia. Liuotin dekantoitiin ja jäännös puhdistettiin korkean erotuskyvyn nestekromatografialla (silikageeli, eluointi 5-prosenttisilla etyyliasetaatti/heksaaneilla). Oikeat fraktiot kerättiin ja haihdutettiin, jotta saatiin 21,5 (76 %) 5,6,7,8-tetrahydro-5-okso-2-(fenyylimetoksi)-kinoliinioksimibentsyylieetteriä.

5,6,7,8-tetrahydro-5-okso-2-(fenyylimetoksi)kinoliinioksimibentsyylieetteri (20,3 g) etikkahapossa (280 ml) käsiteltiin natriumsyanoboorihydridillä (14,2 g) huoneenlämmössä. 16 tunnin kuluttua seos jäähdytettiin 0 °C:seen ja happamoitettiin 6 N suolahapolla. Reaktioseos konsentroitiin tyhjiössä. Jäännös liuotettiin veteen, tehtiin emäksiseksi kaliumhydroksidiliuoksella ja seos uutet-

tiin dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja suodos konsentroitiin. Jäännös puhdistettiin korkean erotuskyvyn nestekromatografialla (silikageeli, eluointi 20-prosenttisella etyyliasetaatti/heksaaneilla). Sopivat fraktiot kerättiin ja haihdutettiin, jotta saatiin 12,0 g (60 %) tuotetta.

Esimerkki 17

N-(fenyylimetoksi)-N-[5,6,7,8-tetrahydro-2-(fenyylimetoksi)-5-kinolinyyli]asetamidihydrokloridi

Etikka-anhydridi (3,77 g) lisättiin liuokseen N,N-dimetyyliaminopyridiiniä (0,2 g), N,2-bis(fenyylimetoksi)-5,6,7,8-tetrahydro-5-kinoliiniamiinia (12,1 g) ja dikloorimetaania (170 ml) huoneenlämmössä. Seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 48 tuntia, laimennettiin dikloorimetaanilla ja uutettiin tyydyttyneellä natriumbikarbonaattiliuoksella. Yhdistetyt uutteet pestiin vedellä, suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin, ja suodos konsentroitiin. Jäännös liuotettiin metanoliin ja happamoitettiin 2-propanoli/suolahappoliuoksella. Seos haihdutettiin ja jäännös kiteytettiin uudelleen etanoli/etyyliasetaatista, jotta saatiin 7,64 g (52 %) tuotetta sp. 125 - 126 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{25}H_{27}ClN_2O_3$:lle: 68,41 % C, 6,20 % H, 6,38 % N
Havaittu: 68,33 % C, 6,20 % H, 6,37 % N

Esimerkki 18

5,6,7,8-tetrahydro-5-[(fenyylietyyli)amino]-1-(2-propenyyli)-2(1H)-kinolinoni

Seosta 5,6,7,8-tetrahydro-5-okso-2(1H)-kinolinonia (20,0 g), litiumhydridiä (1,57 g) ja dimetyyliformamidia (800 ml) sekoitettiin 3 tuntia 25 °C:ssa typen alla. Lisättiin 3-bromipropeenia (15,5 g) ja seosta sekoitettiin vielä 18 tuntia. Reaktioseos konsentroitiin ja jäännös erotettiin etyyliasetaatin ja veden välille. Kerrokset

erotettiin ja vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja suodos konsentroitiin. Jäännös trituroitiin petrolieetterillä, jotta saatiin 15,7 g (63 %) 5,6,7,8-tetrahydro-5-okso-1-(2-propenyyli)-2(1H)-kinolinonia.

Seos fenetyyliamiinia (6,1 g), 5,6,7,8-tetrahydro-5-okso-1-(2-propenyyli)-2(1H)-kinolinonia (10,0 g) ja katalyyttinen määrä paratolueenisulfonihappoa kuumennettiin palautusjähdytyksessä tolueenissa (150 ml) atseotrooppisella veden poistolla 18 tuntia. Liuos jäähdytettiin ja pestiin vedellä. Vesifaasi uutettiin dikloorimetaanilla ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja suodos konsentroitiin. Natriumboorihydridiä (1,8 g) lisättiin jäännökseen etyylialkoholissa (150 ml) ja saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 0,5 tuntia. Seos konsentroitiin tyhjiössä ja jäännös sammutettiin vedellä. Seos uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja suodos konsentroitiin. Jäännös puhdistettiin korkean erotuskyvyn nestekromatografialla (silikageeli, eluointi metanoli/e-tyyliasetaatilla), jotta saatiin 13,6 g (89 %) tuotetta. Kiteytys uudelleen dietyylieetteri/petrolieetteristä tuotti analyyttisen näytteen, sp. 60 - 62 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{20}H_{24}N_2O$:lle: 77,89 % C, 7,84 % H, 9,08 % N

Havaittu: 78,06 % C, 7,65 % H, 9,10 % N

Esimerkki 19

5-[[2-(3,4-dikloorifenyyli)etyyli]amino]-5,6,7,8-tetrahydro-1-(2-propenyyli)-2(1H)-kinolinonifumaraatti

Seosta 2-(3,4-dikloorifenyyli)etyyliamiinia (3,8 g), 5,6,7,8-tetrahydro-5-okso-1-(2-propenyyli)-2(1H)-kino-

linonia (3,0 g) ja paratolueenisulfonihappoa (225 mg) kuumennettiin palautusjäähdyttävässä tolueenissa (50 ml), atseotrooppisen vedenpoiston kanssa 24 tuntia. Lisättiin 1 g amiinia lisää ja seosta kuumennettiin vielä 24 tuntia. Liuos jäähdytettiin ja seos konsentroitiin tyhjiössä. Natriumboorihydridi (0,56 g) lisättiin jäännösliuokseen etyylialkoholissa (50 ml) ja saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 1 tunti. Seos konsentroitiin tyhjiössä ja jäännös sammutettiin vedellä. Seos uutettiin dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin, ja suodos konsentroitiin. Jäännös puhdistettiin korkean erotuskyvyn nestekromatografialla (silikageeli, eluointi 5-prosenttisella metanoli/etyyliasetaatilla), jotta saatiin 4,03 g (73 %) emäksistä tuotetta. Tuote liuotettiin etanoliin, käsiteltiin samalla määrällä fumaarihappoa ja seos konsentroitiin tyhjiössä. Jäännös kiteytettiin uudelleen etanolista, jotta saatiin analyyttinen näyte, sp. 160 - 161 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{24}H_{26}Cl_2N_2O_5$:lle: 58,43 % C, 5,31 % H, 5,68 % N
Havaittu: 58,41 % C, 5,61 % H, 5,67 % N

Esimerkki 20

5,6,7,8-tetrahydro-5-[(2-fenyylietyyli)amino]-1-propyyli-2(1H)-kinolinonifumaraatti

Seosta 5,6,7,8-tetrahydro-5-[(2-fenyylietyyli)-amino]-(2-propenyyli)-2(1H)-kinolinonia (4,68 g) ja 10 % palladium hiilellä (0,47 g) etanolissa (100 ml) sekoitettiin typessä ilmakehän paineessa 3 tuntia. Seos suodatettiin piimaan läpi ja suodos konsentroitiin. Jäännös kiinteytyi seisotuksessa. Kiinteä aine liuotettiin etanoliin ja käsiteltiin samalla määrällä fumaarihappoa. Seos haihdutettiin ja jäännös kiteytettiin uudelleen kahdesti, ensin etanolista/etyyliasetaatista ja sitten etanolista, jotta saatiin 4,63 g (71 %) tuotetta, sp. 151 - 153 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{24}H_{30}N_2O_5$:lle: 67,59 % C, 7,09 % H, 6,57 % N

Havaittu: 67,61 % C, 7,09 % H, 6,59 % N

Esimerkki 21

5-[[2-(3,4-dikloorifenyyli)etyyli]amino]-5,6,7,8-tetrahydro-1-(fenyylimetyyli)-2(1H)-kinolinonifumaraatti

Seosta 5,6,7,8-tetrahydro-5-okso-2(1H)-kinolinonia (5,0 g), litiumhydridiä (0,37 g) ja dimetyyliformamidia (200 ml) sekoitettiin 25 °C:ssa 3 tuntia. Lisättiin bentsyylibromidia (5,5 g) ja seosta sekoitettiin 20 tuntia. Lisättiin vettä ja seos konsentroitiin alennetussa paineessa. Jäännös jaettiin etyyliasetaatin ja veden välille. Kerrokset erotettiin ja yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin vedellä, suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin, ja suodos konsentroitiin. Jäännös trituroitiin heksaaneilla, jotta saatiin 4,5 g (58 %) 5,6,7,8-tetrahydro-5-okso-1-fenyylimetyyli-2(1H)-kinolinonia.

Seosta 2-(3,4-dikloorifenyyli)etyyliamiini (2,7 g), 5,6,7,8-tetrahydro-5-okso-1-fenyylimetyyli-2(1H)-kinolinonia (3,0 g) ja paratolueenisulfonihappoa (180 mg) kuumennettiin 50 ml:ssa palautusjäähdyttävää tolueenia, veden atseotrooppisen poiston kera, 25 tuntia. Lisättiin 1 g amiinia ja seosta kuumennettiin vielä 63 tuntia. Liuos jäähdytettiin ja konsentroitiin tyhjiössä. Natriumboorihydridi (0,45 g) lisättiin jäännösliuokseen etyylialkoholissa (50 ml) ja seosta sekoitettiin huoneenlämmössä yhden tunnin ajan. Seos konsentroitiin tyhjiössä, jäännös sammutettiin vedellä ja tuote uutettiin dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja suodos konsentroitiin. Jäännös puhdistettiin korkean erotuskyvyn nestekromatografialla (silikageeli, eluointi metanoli/etyyliasetaatilla), jotta saatiin 4,0 g (80 %)

emäksistä tuotetta. Emäksinen tuote liuotettiin kuumaan etanoliin ja käsiteltiin samalla määrällä fumaarihappoa. Liuotin poistettiin ja jäännös kiteytettiin uudelleen etanoliin/etyyliasetaattiin, jotta saatiin 3,0 g analyyttistä näytettä, sp. 176 - 178 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{28}H_{28}Cl_2N_2O_5$:lle: 61,88 % C, 5,19 % H, 5,15 % N
Havaittu: 61,59 % C, 5,16 % H, 5,07 % N

Esimerkki 22

5,6,7,8-tetrahydro-1-metyyli-5[(fenyylimetyyli)amino]-2(1H)-kinolinonifumaraatti

Seosta bentsyyliamiinia (2,2 g), 5,6,7,8-tetrahydro-1-metyyli-5-okso-2(1H)-kinolinonia (3,0 g) ja paratolueenisulfonihappoa (0,13 g) kuumennettiin palautusjäähdyttävässä tolueenissa (50 ml) veden atseotrooppisen poiston kera, 40 tuntia. Lisättiin vielä 0,98 g amiinia ja 0,1 g paratolueenisulfonihappoa. Reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdytyksessä vielä 24 tuntia ja jäähdytettiin sitten. Seos konsentroitiin tyhjiössä. Natriumboorihydridi (0,6 g) lisättiin jäännösliuokseen etyylialkoholissa (50 ml) ja seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 1 tunnin ajan. Seos konsentroitiin tyhjiössä, jäännös sammutettiin vedellä ja seosta uutettiin dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin, ja suodos konsentroitiin. Jäännös puhdistettiin korkean erotuskyvyn nestekromatografialla (silikageeli, eluointi metanoli/etyyliasetaatilla), jotta saatiin 3,1 g (69 %) emäksistä tuotetta. Emäksinen tuote liuotettiin etanoliin ja käsiteltiin 1,34 g:lla fumaarihappoa, jotta saatiin fumaraatti, sp. 159 - 161 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{21}H_{24}N_2O_5$:lle: 65,61 % C, 6,29 % H, 7,29 % N
Havaittu: 65,23 % C, 6,32 % H, 7,11 % N

Esimerkki 23

5-[[2-(4-trifluorimetyylifenyyli)etyyli]amino]-5,6,7,8-tetrahydro-1-metyyli-2(1H)-kinolinoni

Seosta 2-(4-trifluorimetyylifenyyli)etyyliamiinia (4,1 g), 5,6,7,8-tetrahydro-1-metyyli-5-okso-2(1H)-kinolinonia (3,0 g) ja paratoluenisulfonihappoa (256 mg) kuumennettiin palautusjäähdyttävässä tolueenissa (50 ml) veden atseotrooppisen poiston kera, 40 tuntia. Lisättiin vielä 2,0 g amiinia ja seosta palautusjäähdytettiin 36 tuntia. Liuos jäähdytettiin ja seos konsetroitiin tyhjiössä. Lisättiin natriumboorihydridiä (0,6 g) jäännösliuokseen etyylialkoholissa (50 ml) ja saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 1 tunnin ajan. Seos konsentroitiin tyhjiössä, jäännös sammutettiin vedellä ja seosta uutettiin dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja suodos konsentroitiin. Jäännös kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatti/heksaaneista, jotta saatiin, kahtena saantona, 3,8 g (65 %) tuotetta, sp. 104 -106 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{19}H_{21}F_3N_2O$:lle: 65,13 % C, 6,04 % H, 7,99 % N

Havaittu: 65,13 % C, 6,16 % H, 7,97 % N

Esimerkki 24

5,6,7,8-tetrahydro-1-metyyli-5-[[2-(4-nitrofenyyli)etyyli]amino]-2(1H)-kinolinoni

Seosta 2-(4-nitrofenyyli)etyyliamiinia (3,4 g), 5,6,7,8-tetrahydro-1-metyyli-5-okso-2(1H)-kinolinonia(3,0 g) ja paratolueenisulfonihappoa (256 mg) kuumennettiin palautusjäähdyttävässä tolueenissa (70 ml), veden atseotrooppisen poiston kera, yhteensä 72 tuntia. Lisättiin vielä 1,0 g amiinia 24 tunnin ja 48 tunnin kuluttua. Saatua liuosta jäähdytettiin ja konsentroitiin tyhjiössä. Jäännösliuokseen etyylialkoholissa (70 ml) lisättiin natriumboorihydridiä (0,6 g). Saatua seosta sekoitettiin huo-

neenlämmössä 1 tunnin ajan ja seos konsentroitiin tyhjiössä. Jäännös sammutettiin vedellä ja seos uutettiin dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja suodos konsentroitiin. Jäännös puhdistettiin korkean erotuskyvyn nestekromatografialla (silikageelissä, eluointi metanoli/etyyliasetaatilla), jotta saatiin 3,8 g (69 %) tuotetta. Kiteytys uudelleen etyyliasetaatista tuotti analyyttisen näytteen, sp. 138 - 139 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{18}H_{21}N_3O_3$:lle: 66,04 % C, 6,47 % H, 12,84 % N

Havaittu: 65,82 % C, 6,19 % H, 12,66 % N

Esimerkki 25

5-[[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]amino]-5,6,7,8-tetrahydro-1-metyyli-2(1H)-kinolinoni

Seosta 2-(4-kloorifenyyli)etyyliamiini (5,8 g), 5,6,7,8-tetrahydro-1-metyyli-5-okso-2(1H)-kinolinonia(5,5 g) ja katalyyttistä määrää paratolueenisulfonihappoa kuumennettiin palautusjäähdyttävässä tolueenissa (90 ml), veden atseotrooppisen poiston kera, 40 tuntia. Liuos jäähdytettiin ja konsentroitiin tyhjiössä. Natriumborohydridi (1,1 g) lisättiin jäännösliuokseen etyylialkoholissa (90 ml) ja seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 2 tuntia. Seos konsentroitiin tyhjiössä, jäännös sammutettiin vedellä ja seos uutettiin dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja suodos konsetroitiin. Jäännöksen kiteytys uudelleen etyyliasetaatti/heksaaneista tuotti 6,55 g (67 %) tuotetta, sp. 110 - 112 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{18}H_{21}N_2O$:lle: 68,24 % C, 6,68 % H, 8,84 % N

Havaittu: 68,36 % C, 6,74 % H, 8,78 % N

Esimerkki 26

5,6,7,8-tetrahydro-5[[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]amino]1-metyyli-2(1H)-kinolinoni

Seosta 2-(4-metoksifenyyli)etyyliamiinia (5,6 g), 5,6,7,8-tetrahydro-1-metyyli-5-okso-1(1H)-kinolinonia (5,5, g) ja katalyyttistä määrää paratolueenisulfonihappoa kuumennettiin palautusjäähdyttävässä tolueenissa (90 ml), veden atseotrooppisen poiston kera, 39 tuntia. Liuos jäähdytettiin ja konsentroitiin tyhjiössä. Natriumboorihydridiä (1,1 g) lisättiin jäännösliuokseen etyylialkoholissa (90 ml) ja seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 2 tuntia. Seos konsentroitiin tyhjiössä, jäännös sammutettiin vedellä ja seos uutettiin dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin, ja suodos konsentroitiin. Jäännös pestiin dietyylieetterillä, jotta saatiin 7,8 g (81 %) tuotetta. Kiteytys uudelleen etyyliasetaatti/heksaaneista tuotti analyyttisen näytteen, sp. 97 - 99 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{19}H_{24}N_2O_2$:lle:	73,05 % C,	7,74 % H, 8,97 % N
Havaittu:	73,38 % C,	7,48 % H, 9,01 % N

Esimerkki 27

5,6,7,8-tetrahydro-1-metyyli-5-[[2-(4-metyylifenyyli)etyyli]amino]-2(1H)-kinolinonifumaraatti

Seosta 2-(4-metyylifenyyli)etyyliamiinia (2,7 g), 5,6,7,8-tetrahydro-1-metyyli-5-okso-2(1H)-kinolinonia(3,0 g) ja paratolueenisulfonihappoa (0,13 g) kuumennettiin palautusjäähdyttävässä tolueenissa (50 ml) veden atseotrooppisen poiston kera, 42 tuntia. Seos jäähdytettiin ja konsentroitiin tyhjiössä. Jäännösliuokseen 50 ml:ssa etyylialkoholia lisättiin natriumboorihydridiä (0,64 g) ja seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 1 tunnin ajan. Seos konsentroitiin tyhjiössä, jäännös sammutettiin vedellä ja seosta uutettiin dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset

kerrokset pestiin suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin, ja suodos konsetroitiin. Jäännös liuotettiin etanoliin, käsiteltiin 1,9 grammalla fumaarihappoa ja suolan annettiin kiteytyä. Kiteytys uudelleen etanoli/2-isopropyylieetteristä antoi 3,87 g (56 %) tuotetta, sp. 158 - 161 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{23}H_{28}N_2O_5$:lle: 66,97 % C, 6,84 % H, 6,79 % N
Havaittu: 67,05 % C, 6,88 % H, 6,78 % N

Esimerkki 28

5-[[2-(2,4-dikloorifenyyli)etyyli]amino]-5,6,7,8-tetrahydro-1-metyyli-2(1H)-kinolinoni

Seosta 2-(2,4-dikloorifenyyli)etyyliamiinia (3,8 g), 5,6,7,8-tetrahydro-1-metyyli-5-okso-2(1H)-kinolinonia (3,0 g) ja paratolueenisulfonihappoa (256 mg) kuumennettiin palautusjäähdyttävässä tolueenissa (50 ml) veden atseotrooppisen poiston kera, 40 tuntia. Lisättiin vielä 2,0 g amiinia ja seosta palautusjäähdytettiin 36 tuntia. Liuos jäähdytettiin ja konsentroitiin tyhjiössä. Jäännösliuokseen 50 ml:ssa etyylialkoholia lisättiin natriumboorihydridiä (0,6 g) ja seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 1 tunnin ajan. Seos konsentroitiin tyhjiössä, jäännös sammutettiin vedellä ja seosta uutettiin dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin, ja suodos konsentroitiin. Jäännöksen kiteytys uudelleen etyyliasetaatti/heksaaneista tuotti 2,5 g (42 %) tuotetta, sp. 102 - 103 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{18}H_{20}Cl_2N_2O$:lle: 61,55 % C, 5,74 % H, 7,97 % N
Havaittu: 61,66 % C, 5,86 % H, 8,03 % N

Esimerkki 29

5-[[2-(3,4-dikloorifenyyli)etyyli]amino]-5,6,7,8-tetrahydro-1-metyyli-2(1H)-kinolinoni

Seosta 2-(3,4-dikloorifenyyli)etyyliamiinia (3,8 g), 5,6,7,8-tetrahydro-1-metyyli-5-okso-1(1H)-kinolinonia

(3,0 g) ja paratolueenisulfonihappoa (130 mg) kuumennettiin palautusjäähdyttävässä tolueenissa (50 ml), veden atseotrooppisen poiston kera, 41 tuntia. Lisättiin vielä 1 g amiinia ja 0,1 g paratolueenisulfonihappoa, ja seosta kuumennettiin vielä 24 tuntia. Liuos jäähdytettiin ja sakka kerättiin. Jäännösliuokseen etyylialkoholissa (50 ml) lisättiin natriumboorihydridiä (0,6 g) ja seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 1 tunnin ajan. Seos konsentroitiin tyhjiössä, jäännös sammutettiin vedellä ja seosta uutettiin dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin, ja suodos konsentroitiin. Jäännös liuotettiin kuumaan etanoliin ja käsiteltiin samalla määrällä fumaarihappoa. Kiinteä aine kerättiin ja kiteytettiin uudelleen etanolista, jotta tuotettiin 3,8 g (48 %) tuotetta, sp. 172 - 173 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{22}H_{24}Cl_2N_2O_5$:lle: 56,54 % C, 5,18 % H, 5,99 % N
Havaittu: 56,45 % C, 5,04 % H, 5,91 % N

Esimerkki 30

5,6,7,8-tetrahydro-1-metyyli-5-[[2-(2,2-difenyyli)etyyli]amino]-2(1H)-kinolinoni

Seosta 2,2-difenyylietyyliamiinia (4,3 g), 5,6,7,8-tetrahydro-1-metyyli-5-okso-2(1H)-kinolinonia (3,0 g) ja paratolueenisulfonihappoa (256 mg) kuumennettiin 70 ml:ssa palautusjäähdyttävää tolueenia, veden atseotrooppisen poiston kera, 24 tuntia. Lisättiin vielä 2,0 g amiinia ja seosta palautusjäähdytettiin 24 tuntia. Liuos jäähdytettiin ja konsentroitiin tyhjiössä. Jäännösliuokseen etyylialkoholissa (70 ml) lisättiin natriumboorihydridiä (0,6 g) ja seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 1 tunnin ajan. Seos konsentroitiin tyhjiössä, jäännös sammutettiin vedellä ja seos uutettiin dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja suodos

konsentroitiin. Jäännöksen kiteytys uudelleen etyyliasetaatista/heksaneista tuotti 3,4 g (57 %) tuotetta, sp. 110 - 112 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{24}H_{26}N_2O$:lle: 80,41 % C, 7,31 % H, 7,81 % N
Havaittu: 80,42 % C, 7,44 % H, 7,63 % N

Esimerkki 31

5,6,7,8-tetrahydro-1-metyyli-5[(3-fenyylipropyyli)amino]-2(1H)-kinolinonifumaraatti

Seosta 3-fenyylipropyyliamiinia (2,7 g), 5,6,7,8-tetrahydro-1-metyyli-5-okso-2(1H)-kinolinonia (3,0 g) ja paratolueenisulfonihappoa (130 mg) kuumennettiin palautusjäähdyttävässä tolueenissa (50 ml), veden atseotrooppisen poiston kera, 24 tuntia. Lisättiin vielä 1 g amiinia ja 0,1 g paratolueenisulfonihappoa ja seosta kuumennettiin vielä 18 tuntia. Liuos jäähdytettiin ja konsentroitiin tyhjiössä. Jäännösliuokseen etyylialkoholissa (50 ml) lisättiin natriumboorihydridiä (0,6 g) ja seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 1 tunnin ajan. Seos konsentroitiin tyhjiössä, jäännös sammutettiin vedellä ja seosta uutettiin dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin, ja suodos konsentroitiin. Jäännös pestiin heksaaneilla, liuotettiin kuumaan etanoliin ja käsiteltiin samalla määrällä fumaarihappoa, jotta saatiin 5,5 g (80 %) tuotetta. Kiteytys uudelleen etanolista tuotti analyyttisen näytteen, sp. 171 - 173 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{23}H_{28}N_2O_5$:lle: 66,97 % C, 6,84 % H, 6,79 % N
Havaittu: 66,77 % C, 6,78 % H, 6,78 % N

Esimerkki 32

5-[[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]amino]-5,6,7,8-tetrahydro-1,7,7-trimetyyli-2(1H)kinolinonifumaraatti

Seosta 5,6,7,8-tetrahydro-7,7-dimetyyli-5-okso-2(1H)-kinoinonia (15,0 g), metyylijodidia (12,3 g), ka-

liumkarbonaattia (21,6 g) ja dimetyyliformamidia (230 ml) sekoitettiin huoneenlämmössä 21 tuntia. Reaktioseos suodatettiin ja suodos konsentroitiin. Jäännökseen lisättiin etyyliasetaattia ja seos suodatettiin. Suodos pestiin suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin, ja suodos konsentroitiin, jotta saatiin 8,1 g (50 %) 5,6,7,8-tetrahydro-5-okso-1,7,7-trimetyyli-2(1H)-kinolinonia.

Seosta 5,6,7,8-tetrahydro-2-(4-kloorifenyyli)etyyliamiinia (3,6 g), 1,7,7-trimetyyli-5-okso-2(1H)-kinolinonia (4,0 g) ja paratolueenisulfonihappoa (0,11 g) kuumennettiin palautusjäähdyttävässä tolueenissa (60 ml), veden atseotrooppisen poiston kera 48 tuntia, minkä ajan jälkeen lisättiin vielä 3,6 g amiinia ja 0,1 g paratolueenisulfonihappoa. Seosta palautusjäähdytettiin yhteensä 72 tuntia. Seos jäähdytettiin ja konsentroitiin tyhjiössä. Jäännösliuokseen etyylialkoholissa (50 ml) lisättiin natriumboorihydridiä (1,0 g), ja seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 1 tunnin ajan. Seos konsentroitiin tyhjiössä, jäännös sammutettiin vedellä ja seos uutettiin dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin, ja suodos konsentroitiin. Jäännös puhdistettiin korkean erotuskyvyn nestekromatografialla (silikageeli, eluointi metanoli/etyyliasetaatilla). Oikeat fraktiot kerättiin ja haihdutettiin. Jäännös liuotettiin metanoliin ja käsiteltiin 0,74 grammalla fumaarihappoa. Seos haihdutettiin ja jäännös trituroitiin etyyliasetaatilla, jotta saatiin 2,8 g (31 %) tuotetta. Kiteytys uudelleen etanolista tuotti analyyttisen näytteen, sp. 155 - 156 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{24}H_{29}ClN_2O_5$:lle: 62,54 % C, 6,34 % H, 6,08 % N

Havaittu: 62,32 % C, 6,21 % H, 6,43 % N

Esimerkki 33

5-[[2-(3,4-dikloorifenyyli)etyyli]amino]-5,6,7,8-tetrahydro-1-propyyli-2(1H)-kinolinoni

Seosta 2-(3,4-dikloorifenyyli)etyyliamiinia (4,2 g), 5,6,7,8-tetrahydro-1-propyyli-5-okso-2(1H)-kinolinoni (3,2 g) ja paretolueenisulfonihappoa (257 mg) kuumennettiin palautusjäähdyttävässä tolueenissa (70 ml), veden atseotrooppisen poiston kera 40 tuntia. 1 g amiinia lisättiin vielä 40 ja 64 tunnin kuluttua. Seosta kuumennettiin yhteensä 88 tuntia. Liuos jäähdytettiin ja haihdutettiin tyhjiössä.

Natriumboorihydridiä (0,60 g) lisättiin jäännösliuokseen etyylialkoholissa (70 ml) ja seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 1 tunnin ajan. Seos haihdutettiin tyhjiössä. Jäännös sammutettiin vedellä ja seosta uutettiin dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja suodos konsentroitiin. Jäännös puhdistettiin korkean erotuskyvyn nestekromatografialla silikageelissä (eluointi metanoli/etyyliasetaatilla) antamaan 4,8 g (75 %) tuotetta. Kiteytys uudelleen etyyliasetaatti/heksaaneista tuotti analyyttisen näytteen, sp. 105 - 107 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{20}H_{24}Cl_2N_2O$:lle: 63,33 % C, 6,38 % H, 7,38 % N
Havaittu: 63,10 % C, 6,22 % H, 7,36 % N

Esimerkki 34

5,6,7,8-tetrahydro-1-metyyli-5-[[2-(1-naftyyli)-etyyli]amino]-2(1H)-kinolinonifumaraatti

Seosta 2-(1-naftyyli)etyyliamiinia (3,7 g), 5,6,-7,8-tetrahydro-1-metyyli-5-okso-2(1H)-kinolinonia (3,0 g) ja paratolueenisulfonihappoa (256 mg) kuumennettiin palautusjäähdyttävässä tolueenissa (70 ml) veden atseotrooppisen poiston kera 24 tuntia. Lisättiin vielä 2 g amiinia ja

seosta kuumennettiin vielä 24 tuntia. Liuos jäähdytettiin ja haihdutettiin tyhjiössä.

Jäännösliuokseen etyylialkoholissa (70 ml) lisättiin natriumboorihydridiä (0,60 g) ja seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 1 tunnin ajan. Seos haihdutettiin tyhjiössä, jäännökset sammutettiin vedellä ja seos uutettiin dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin, ja suodos konsentroitiin. Jäännös puhdistettiin korkean erotuskyvyn nestekromatografialla silikageelissä (eluointi metanoli/etyyliasetaatilla), jotta saadaan 4,59 g (82 %) tuotetta. Tuote liuotettiin metanoliin ja käsiteltiin samalla määrällä fumaarihappoa. Liuos haihdutettiin tyhjiössä ja jäännös kiteytettiin metanolista. Kiinteää ainetta sekoitettiin kuumassa metanolissa ja seos suodatettiin, jotta tuotettiin analyyttinen näyte, sp. 189 - 191 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{26}H_{28}N_2O_5$:lle: 69,33 % C, 6,29 % H, 6,25 % N

Havaittu: 69,38 % C, 6,39 % H, 6,21 % N

Esimerkki 35

5-[[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]amino]-5,6,7,8-tetrahydro-1-(2-propenyyli)-2(1H)-kinolinonihydrokloridi

Seosta 2-(4-kloorifenyyli)etyyliamiinia (5,5 g), 5,6,7,8-tetrahydro-5-okso-(2-propenyyli)-2(1H)-kinolinonia (6,0 g) ja paratolueenisulfonihappoa (450 mg) kuumennettiin palautusjäähdyttävässä tolueenissa (100 ml), veden atseotrooppisen poiston kanssa 24 tuntia.

Lisättiin vielä 2 g amiinia ja seosta kuumennettiin vielä 48 tuntia. Liuos jäähdytettiin ja haihdutettiin tyhjiössä. Jäännösliuokseen etyylialkoholissa (100 ml) lisättiin natriumboorihydridiä (1,12 g) ja saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 1 tunnin ajan. Seos haihdutettiin tyhjiössä, jäännös sammutettiin vedellä ja seosta uutettiin dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset

pestiin suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja suodos konsentroitiin. Jäännös puhdistettiin korkean erotuskyvyn nestekromatografialla silikageelissä (eluointi 5-prosenttisella metanoli/etyyliasetaatilla) jotta saatiin 8,50 g (85 %) tuotetta. Erä tuotetta liuotettiin metanoliin ja käsiteltiin eetteripitoisella suolahapolla. Seos haihdutettiin tyhjiössä ja jäännös kiteytettiin metanoli/isopropyylieetteristä, jotta tuotettiin analyyttinen näyte, sp. 175 - 177 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{20}H_{24}Cl_2N_2O$:lle: 63,33 % C, 6,38 % H, 7,38 % N
Havaittu: 63,00 % C, 6,53 % H, 7,03 % N

Esimerkki 36

5-[[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]amino]-5,6,7,8-tetrahydro-1-propyyli-2(1H)-kinolinonifumaraatti

Seosta 5-[[2-(4-kloorifenyyli)etyyli]amino]-5,6,7,8-tetrahydro-1-(2-propenyyli)-2(1H)-kinolinonia (4,5 g) ja 10 % palladiumia hiilellä (0,45 mg) etanolissa (100 ml) sekoitettiin vetyatmosfäärissä 3 tuntia. Seos suodatettiin piimaan läpi ja suodos konsentroitiin. Jäännös suodatettiin silikageelin läpi (eluointi etyyliasetaatilla/metanolilla) ja suodos haihdutettiin. Jäännös liuotettiin etanoliin, käsiteltiin samalla määrällä fumaarihappoa ja suolan annettiin kiteytyä. Sakka kerättiin, jotta saatiin 3,0 g (50 %) tuotetta, sp. 166 - 168 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{24}H_{29}ClN_2O_5$:lle: 62,54 % C, 6,34 % H, 6,08 % N
Havaittu: 62,73 % C, 6,19 % H, 6,05 % N

Esimerkki 37

5-[[2-(3,4-dikloorifenyyli)etyyli]amino]-1-heksyyli-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-kinolinonifumaraatti

Seosta 5,6,7,8-tetrahydro-5-okso-2(1H)-kinolinonia (10,0 g), litiumhydridiä (0,78 g) ja dimetyyliformamidia (400 ml) sekoitettiin 3 tuntia 25 °C:ssa typessä. Lisättiin 1-bromiheksaania (10,6 g) ja seosta sekoitettiin vie-

lä 18 tuntia. Reaktioseos konsentroitiin ja jäännös jaettiin etyyliasetaatin ja veden välille. Kerrokset erotettiin ja vesifaasi uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin, ja suodos konsentroitiin. Jäännös puhdistettiin korkean erotuskyvyn nestekromatografialla (silikageeli, kaksi pylvästä, eluointi 50 prosenttisella etyyliasetaatilla/heksaanilla). Oikeat fraktiot kerättiin ja haihdutettiin, jotta saatiin 4,6 (31 %) 1-heksyyli-5,6,7,8-tetrahydro-5-okso-2(1H)-kinolinonia.

Titaniumtetraisopropoksidia (11,6 g) lisättiin nopeasti pisaroittain suspensioon, joka sisälsi 1-heksyyli-5,6,7,8-tetrahydro-5-okso-2(1H)-kinolinonia (4,6 g) ja 3,4-dikloorifenetyyliamiinia (7,0 g) asetonitriilissä (38 ml). Seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 20 tuntia ja lisättiin vettä ja dikloorimetaania. Kerrokset erotettiin ja vesifaasi uutettiin dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit suodatettiin, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin, ja suodos konsentroitiin.

Jäännösliuokseen etyylialkoholissa (80 ml) lisättiin natriumboorihydridiä (706 mg) ja seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 1 tunnin ajan. Seos haihdutettiin tyhjiössä, jäännös sammutettiin vedellä ja seos uutettiin dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin, ja suodos konsentroitiin. Jäännös puhdistettiin korkean erotuskyvyn nestekromatografialla silikageelissä (eluointi 5 prosenttisella metanolilla/etyyliasetaatilla), jotta tuotettiin 5,8 g (74 %) tuotetta. Tuote liuotettiin etanoliin ja käsiteltiin samalla määrällä fumaarihappoa. Seos konsentroitiin tyhjiössä, lisättiin etyyliasetaattia ja tuotteen annettiin kiteytyä, jotta tuotettiin analyyttinen näyte, sp. 160 - 162 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{27}H_{34}Cl_2N_2O_5$:lle: 60,34 % C, 6,38 % H, 5,21 % N

Havaittu: 60,01 % C, 6,26 % H, 5,05 % N

Esimerkki 38

5-[[2-(3,4-dikloorifenyyli)etyyli]amino]-5,6,7,8-tetrahydro-1-(3-metyyli-2-butenyyli)-2(1H)-kinolinonimaleaatti

Seosta 5,6,7,8-tetrahydro-5-okso-2(1H)-kinolinonia (10,0 g), litiumhydridiä (0,79) ja dimetyyliformamidia (400 ml) sekoitettiin 3 tuntia 25 °C:ssa typessä. Lisättiin 3-metyylibutenyylibromidia (10,6) ja seosta sekoitettiin vielä 18 tuntia. Reaktioseos konsentroitiin ja jäännös erotettiin etyyliasetaatin ja veden välille. Kerrokset erotettiin ja vesifaasi uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin, ja suodos konsentroitiin. Jäännös trituroitiin petrolieetterillä, jotta saatiin 10,5 g (74 %) 5,6,7,8-tetrahydro-1-(3-metyyli-2-butenyyli)-5-okso-2(1H)-kinolinonia.

Seosta 3,4-dikloorifenetyyliamiinia (7,9 g), 5,6,-7,8-tetrahydro-1-(3-metyyli-2-butenyyli)-5-okso-2(1H)-kinolinonia (8,0 g) ja paratolueenisulfonihappoa (526 mg) kuumennettiin palautusjäähdyttävässä tolueenissa (100 ml), veden atseotrooppisen poiston kera 18 tuntia. Lisättiin vielä 2 g amiinia ja seosta kuumennettiin vielä 68 tuntia. Liuos jäähdytettiin ja haihdutettiin tyhjiössä.

Natriumboorihydridiä (1,3 g) lisättiin jäännösliuokseen etyylialkoholissa (100 ml) ja seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 1 tunnin ajan. Seos haihdutettiin tyhjiössä, jäännös sammutettiin vedellä ja seos uutettiin dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja suodos konsentroitiin. Jäännös puhdistettiin korkean erotuskyvyn nestekromatografial-

la silikageelissä (eluointi metanolilla/etyyliasetaatilla), jotta saatiin 11,5 g (82 %) tuotetta öljynä. Tuote liuotettiin kuumaan etanoliin ja käsiteltiin samalla määrällä omenahappoa. Liuoksen annettiin jäähtyä ja sakka kerättiin, jotta saatiin analyyttinen näyte, sp. 103 - 107 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{26}H_{30}Cl_2N_2O_5$:lle: 59,89 % C, 5,80 % H, 5,37 % N
Havaittu: 59,35 % C, 5,51 % H, 5,32 % N

Esimerkki 39

5,6,7,8-tetrahydro-1-metyyli-5-[[2-(2-naftyyli)-etyyli]amino]-2(1H)-kinolinoni

Titaniumtetraisopropoksidi (10,5 g) lisättiin nopeasti liuokseen 5,6,7,8-tetrahydro-1-metyyli-5-okso-2(1H)-kinolinonia (3,0 g) ja 2-(2-naftyyli)etyyliamiinia (5,8 g) asetonitriilissä (35 ml). Seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 20 tuntia ja lisättiin dikloorimetaania ja vettä. Seos suodatettiin, suodoskerrokset erotettiin ja vesifaasi uutettiin dilkoorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin, ja suodos konsentroitiin.

Jäännösliuokseen etyylialkoholissa (100 ml) lisättiin natriumboorihydridiä (600 mg) ja seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 1 tunnin ajan. Seos konsentroitiin tyhjiössä, jäännös sammutettiin vedellä ja seos uutettiin dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja suodos konsentroitiin. Jäännös kiteytettiin uudelleen kahdesti etyyliasetaatista, jotta saatiin 2,5 g (45 %) tuotetta, sp. 113 - 115 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{22}H_{24}N_2O$:lle: 79,48 % C, 7,28 % H, 8,43 % N
Havaittu: 79,66 % C, 7,43 % H, 8,48 % N

Esimerkki 40

5-[[2-(3,4-dikloorifenyyli)etyyli]amino]-5,6,7,8-tetrahydro-1-(2-fenyylietyyli)-2(1H)-kinolinoni

Seosta 5,6,7,8-tetrahydro-5-okso-2(1H)-kinolinonia (7,5 g), litiumhydridiä (0,59 g), ja dimetyyliformamidia (300 ml) sekoitettiin 3 tuntia 25 °C:ssa typessä. Lisättiin 2-fenyylietyylibromidia (9,36 g) ja seosta sekoitettiin vielä 18 tuntia. Reaktioseos konsentroitiin ja jäännös jaettiin etyyliasetaatin ja veden välille. Kerrokset erotettiin ja vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja suodos konsentroitiin. Jäännökset trituroitiin petrolieetterillä, jotta saatiin 3,0 g (24 %) 5,6,7,8-tetrahydro-5-okso-1-(2-fenyylietyyli)2-(1H)-kinolinonia.

Titaniumtetraisopropoksidia (7,0 g) lisättiin nopeasti liuokseen 5,6,7,8-tetrahydro-5-okso-1-(2-fenyylietyyli)-2(1H)-kinolinonia (3,0 g) ja 2-(3,4-dikloorifenyyli)etyyliamiinia (5,8 g) asetonitriilissä (25 ml). Seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 20 tuntia ja lisättiin dikloorimetaania ja vettä. Seos suodatettiin, suodoskerrokset erotettiin ja vesifaasi uutettiin dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja suodos konsentroitiin.

Jäännösliuokseen etyylialkoholissa (50 ml) lisättiin natriumboorihydridiä (420 mg) ja seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 1 tunnin ajan. Seos konsentroitiin tyhjiössä, jäännös sammutettiin vedellä ja seos uutettiin dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja suodos konsentroitiin. Jäännöksen kiteytys uudelleen etyyliasetaatista/heksaaneista tuotti 2,6 g (52 %) tuotetta, sp. 120 - 122 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{25}H_{26}Cl_2N_2O$:lle: 68,03 % C, 5,94 % H, 6,35 % N
Havaittu: 68,01 % C, 5,81 % H, 6,27 % N

Esimerkki 41

5-[[2-(1-sykloheksenyyli)etyyli]amino]-5,6,7,8-tetrahydro-1-metyyli-2(1H)-kinolinoni

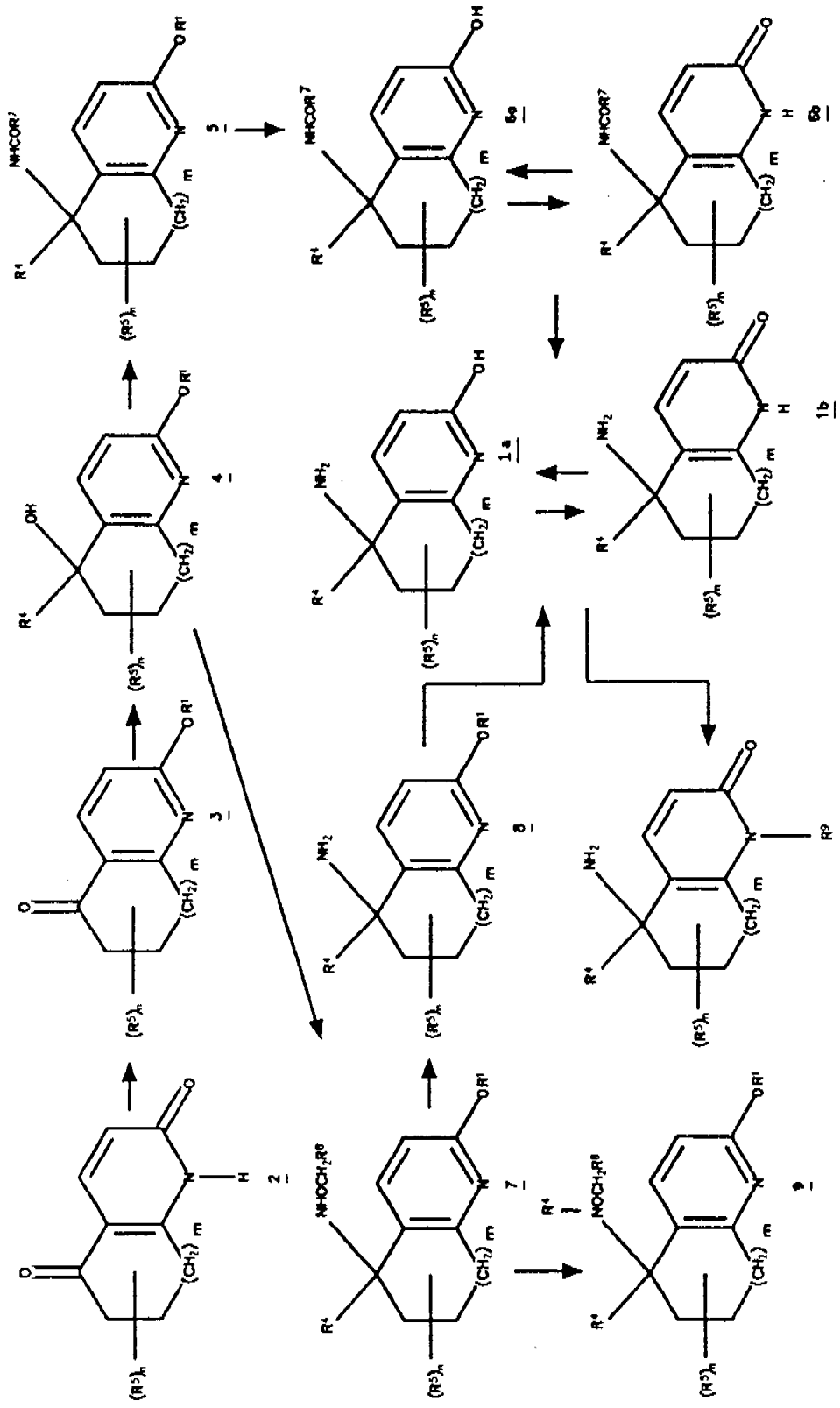
Titaniumtetraisopropoksidi (21,0 g) lisättiin nopeasti liuokseen, joka sisälsi 5,6,7,8-tetrahydro-5-okso-1-metyyli)-2(1H)-kinolinonia (6,0 g) ja 2-(1-sykloheksenyyli)etyyliamiinia (8,4 g) asetonitriilissä (70 ml). Seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 20 tuntia ja lisättiin dikloorimetaania ja vettä. Seos suodatettiin, suodoskerrokset erotettiin ja vesifaasi uutettiin dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja suodos konsentroitiin.

Natriumboorihydridi (1,2 mg) lisättiin liuokseen, joka sisälsi jäännöksen etyylialkoholissa (150 ml) ja seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 1 tunnin ajan. Seos konsentroitiin tyhjiössä, jäännös sammutettiin huolellisesti vedellä ja seos uutettiin dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja suodos konsentroitiin. Jäännöksen kiteytys uudelleen etyyliasetaatista/heksaaneista tuotti 3,5 g (32 %) tuotetta, sp. 184 - 187 °C.

Analyysi:

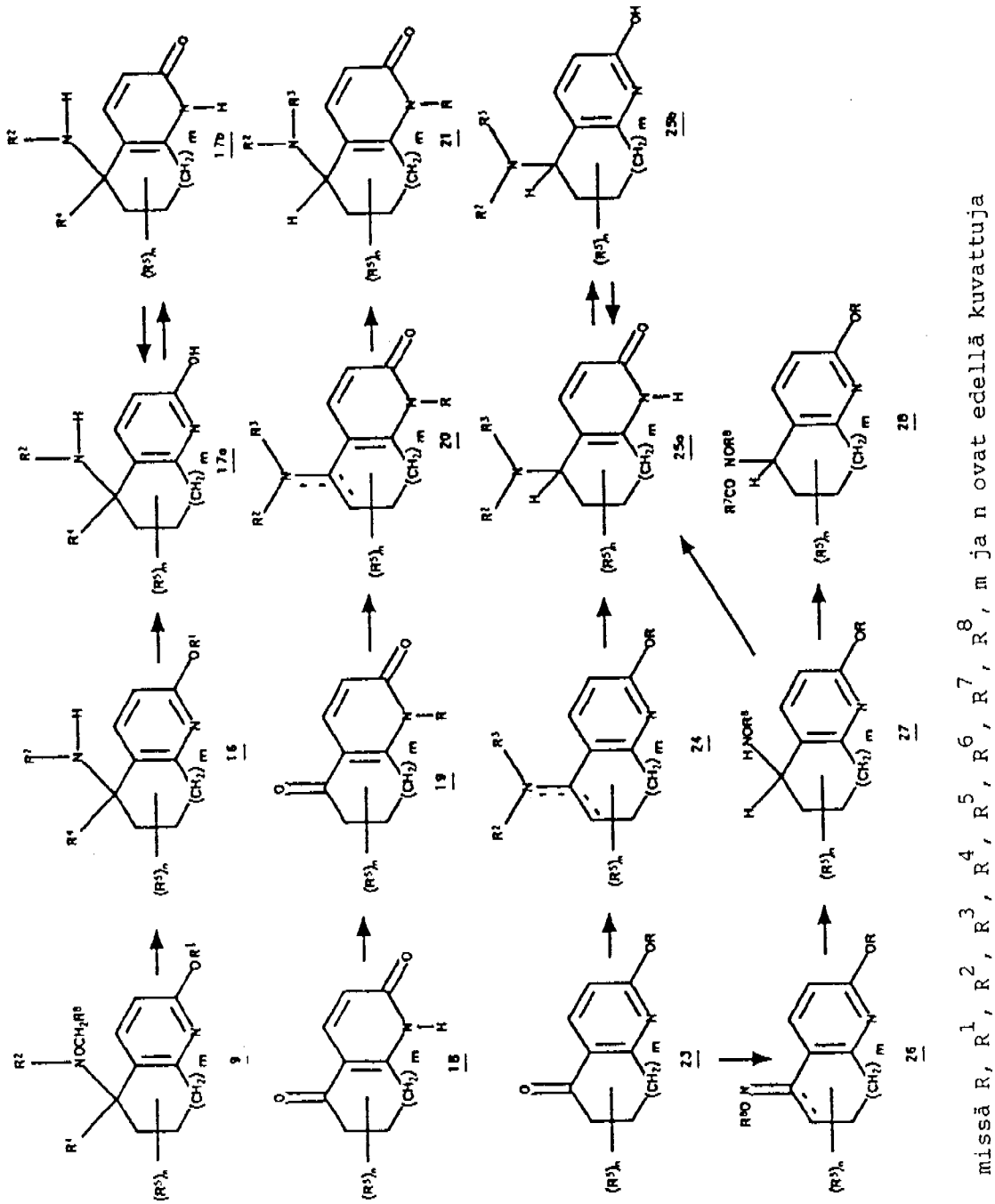
Laskettu $C_{18}H_{26}N_2O$:lle: 75,48 % C, 9,15 % H, 9,78 % N
Havaittu: 75,69 % C, 9,32 % H, 9,79 % N

Reaktiokaavio A



missä R^1, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9, m ja n ovat edellä kuvattuja

Reaktiokaavio B

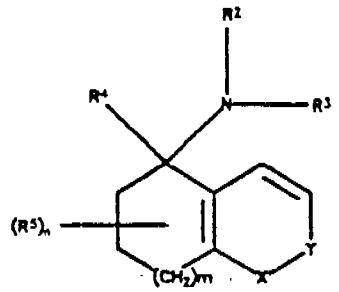


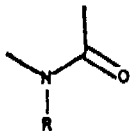
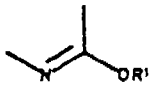
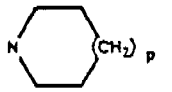
missä R, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, m ja n ovat edellä kuvattuja

47

Patenttivaatimukset:

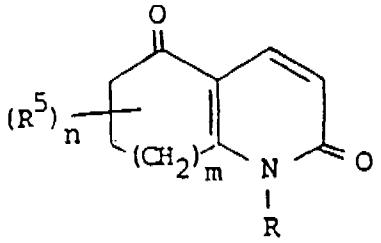
1. Menetelmä kaavan 1 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, sen geometristen ja optisten isomeerien, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi,



t u n n e t t u siitä, että kaavan mukaisessa yhdisteessä X-Y on kaavan  mukainen ryhmä, jossa R on vety, alempi alkyyli, alempi alkenyyli, alempi alkynyyli tai aryyli-alempi alkyyli, tai kaavan  mukainen ryhmä, jossa R^1 on vety, alempi alkyyli tai aryyli-alempi alkyyli; R^2 ja R^3 ovat itsenäisesti vety, alempi alkyyli, aryyli-alempi alkyyli, diaryyli-alempi alkyyli, alempi sykloalkenyyli-alempi alkyyli, alempi alkoksi, aryyli-alempi alkoksi tai alempi alkanoyyli. R^2 ja R^3 muodostavat yhdessä typpiatomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, kaavan  mukaisen yhdisteen, jossa p on 0 tai 1, kaavan  mukaisen yhdisteen, jossa Z on O, S tai kaavan NR^6 mukaisen yhdisteen, jossa R^6 on vety, alempi alkyyli tai aryyli-alempi alkyyli, R^4 on vety, alempi alkyyli tai aryyli-alempi alkyyli; R^5 on vety, alempi alkyyli

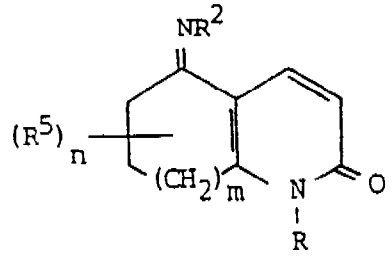
tai aryyli-alempi alkyyli; m on 0, 1 tai 2; n on 1 tai 2; menetelmän käsittäessä

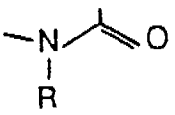
a) kaavan 2 mukaisen yhdisteen,



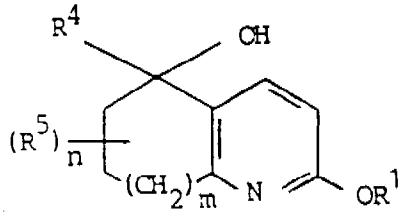
2

jossa R, R^5, m ja n ovat kuten kaavan 1 mukaiselle yhdisteelle on määritelty, saattamisen kontaktiin kaavan R^2NH_2 mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R^2 on vety, alempi alkyyli, aryyli-alempi alkyyli, diaryyli-alempi alkyyli, alempisykloalkenyyli-alempi alkyyli, alempi alkoksi tai aryyli-alempi alkoksi, jotta tuotetaan seuraavan kaavan mukainen imiini,



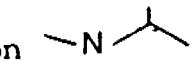
ja saadun imiinin pelkistyksen alkalimetallibooorihydridillä, jotta tuotetaan kaavan 1 mukainen yhdiste, jossa X-Y on ryhmä , jossa R, R^5, m ja n ovat, kuten kaavan 1 mukaiselle yhdisteelle on määritelty, R^1 ja R^4 ovat vetyjä ja R^2 on, kuten edellä on määritelty, tai

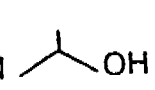
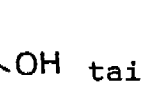
b) kaavan 4 mukaisen yhdisteen,



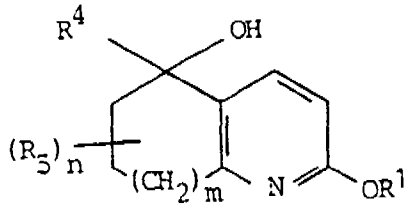
4

jossa R^1 on alempi alkyyli tai aryyli-alempi alkyyli, R^4 on alempi alkyyli tai aryyli-alempi alkyyli, R^5, m, käsittelyn kaavan R^7CN mukaisella nitriilillä, jossa R^7 on alempi alkyyli, jotta saadaan kaavan 1 mukainen yhdiste,

jossa X-Y on , R^2 on vety, R^3 on COR^7, R^1 ja R^4 ovat, kuten on määritelty ja R^5, m ja n ovat, kuten patenttivaatimuksessa 1 on määritelty,

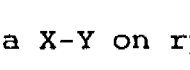
c) vaiheessa 6 saadun kaavan 1 mukaisen yhdisteen valinnaisen hydrauksen jalometallikatalyytin läsnä ollessa, jotta saadaan kaavan 1 mukainen yhdiste, jossa X-Y on ryhmä  tai , ja R^2, R^3, R^4, R^5, m ja n ovat, kuten vaiheessa b) on määritelty, tai

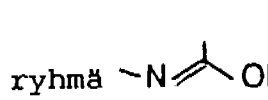
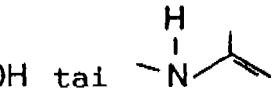
d) kaavan 4 mukaisen yhdisteen,

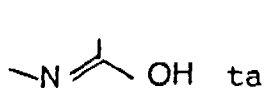
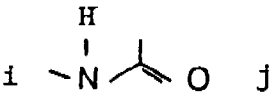
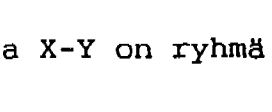


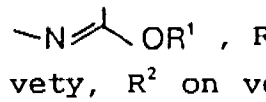
4

jossa R^1, R^4, R^5, m ja n ovat, kuten vaiheessa b) on määritelty, kondensaation kaavan $R^8CH_2ONH_2$ mukaisen alkoksiamiinin kanssa, jolloin R^8 on fenyyli tai yhdellä tai useammalla halogeeni-, alkoksi-, alkyyli- tai trifluorimetyyliryhmällä substituoitu fenyyli, jotta tuotetaan kaavan 1 mukainen yhdiste, jossa R^1, R^4, R^5, m ja n ovat, kuten vaiheessa b) on määritelty, R^2 on vety ja R^3 on $-OCH_2R^8$, jolloin R^8 on, kuten on määritelty,

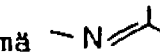
e) vaiheessa d) saadun kaavan 1 mukaisen yhdisteen valinnaisen käsittelyn boraanikompleksilla, jotta saadaan kaavan 1 mukainen yhdiste, jossa X-Y on ryhmä , R^2 ja R^3 ovat vetyjä ja R^1, R^4, R^5, m ja n ovat, kuten vaiheessa b) on määritelty,

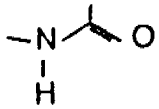
f) vaiheessa e) saadun kaavan 1 mukaisen yhdisteen valinnaisen hydrauksen jalometallikatalyytin läsnä ollessa, jotta saadaan kaavan 1 mukainen yhdiste, jossa X-Y on ryhmä  tai  , R^2 ja R^3 ovat vetyjä ja R^1, R^4, R^5, m ja n ovat, kuten vaiheessa b) on määritelty,

g) kaavan 1 mukaisen yhdisteen, jossa X-Y on ryhmä  tai  ja R^2, R^3, R^4, R^5, m ja n ovat, kuten patenttivaatimuksessa 1 on määritelty, valinnaisen alkyloinnin kaavan R Hal mukaiselle halidilla, jossa R on alempi alkyyli, alempi alkenyyli, alempi alkynyyli tai aryyli-alempi alkyyli, jotta tuotetaan kaavan 1 mukainen yhdiste, jossa X-Y on ryhmä  , jossa R on, kuten on määritelty, ja R^2, R^3, R^4, R^5, m ja n ovat, kuten kaavalle 1 on määritelty,

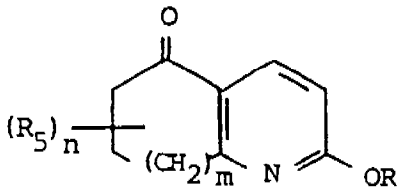
h) kaavan 1 mukaisen yhdisteen, jossa X-Y on ryhmä  , R^1 on, kuten kaavalle 1 on määritelty, paitsi vety, R^2 on vety, R^3 on $-OCH_2R^8$, jossa R^8 on fenyyli tai yhdellä tai useammalla halogeeni-, alkoksi-, alkyyli- tai trifluorimetyyliryhmällä substituoitu fenyyli ja R^4, R^5, m ja n ovat, kuten kaavalle 1 on määritelty, valinnaisen alkyloinnin muodostamalla ensin aminoanioni alkyyli- tai aryylialkalimetallin kanssa ja käsittelemällä täten muodostunut anioni kaavan R^2Hal mukaisella halidilla, jossa R^2 on alempi alkyyli, aryyli-alempi alkyyli, diaryyli-alempi alkyyli tai alempi sykloalkyleeni-alempi alkyyli, jotta saadaan kaavan 1 mukainen yhdiste, jossa X-Y, R^1, R^3, R^4, R^5, m ja n ovat, kuten on määritelty, ja R^2 on alempi alkyyli, aryyli-alempi alkyyli, diaryyli-alempi alkyyli tai alempi sykloalkenyyli- alempi alkyyli,

i) ryhmän OCH_2R^8 valinnaisen pilkkomisen vaiheessa h) saadusta kaavan 1 mukaisesta yhdisteestä boraanikompleksilla, jotta saadaan kaavan 1 mukainen yhdiste, jossa

X-Y on ryhmä , R^1 on, kuten kaavan 1 mukaiselle yhdisteelle on määritelty, paitsi vety, R^2 on kuten vaiheessa h) on määritelty, R^3 on vety ja R^4, R^5, m ja n ovat, kuten kaavalle 1 on määritelty,

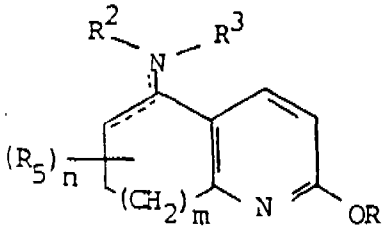
j) vaiheessa i) saadun kaavan 1 mukaisen yhdisteen valinnaisen hydrauksen, jotta saadaan kaavan 1 mukainen yhdiste, jossa X-Y on ryhmä  tai , R^2 on, kuten vaiheessa h) on määritelty, R^3 on vety ja R^4, R^5, m ja n ovat, kuten kaavalle 1 on määritelty, tai

k) kaavan 23 mukaisen yhdisteen,



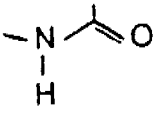
23

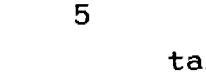
jossa R on aralkyyli ja R_5, m ja n ovat, kuten kaavalle 1 on määritelty, kondensaation kaavan R^2R^3NH mukaisen primaarisen amiinin kanssa, jossa R^2 on alempi alkyyli, aryyli-alempi alkyyli tai alempi alkoksi tai aryyli-alempi alkoksi ja R^3 on vety, jotta saadaan kaavan 24 mukainen imiini,



24

ja saadun yhdisteen pelkistyksen alkalimetallibooorihydridillä, jotta saadaan kaavan 1 mukainen yhdiste, jossa R, R^2 ja R^3 ovat, kuten on määritelty, R^4 on vety ja R^5, m ja n ovat, kuten kaavalle 1 on määritelty,

l) vaiheessa k) saadun kaavan 1 mukaisen yhdisteen valinnaisen hydrauksen, jotta saadan kaavan 1 mukainen yhdiste, jossa R^2, R^3, R^4, R^5, m ja n ovat, kuten patenttivaatimuksessa 1 on määritelty, ja X-Y on ryhmä 

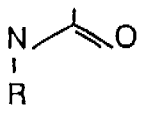
tai , tai

m) kaavan 1 mukaisen yhdisteen, jossa X-Y on

, jossa R on alempi alkyyli tai aryyli-alempi alkyyli, R^2 on aryyli-alempi alkoksi, R^3 on vety, R^4 on vety, R^5, m ja n ovat, kuten kaavalle 1 on määritelty, valinnaisen asyloinnin kaavan $(R^7CO)_2O$ mukaisella yhdisteellä, jossa R^7 on alempi alkyyli, jotta saadaan kaavan 1 mukainen yhdiste, jossa X-Y, R, R^2, R^4, R^5, m ja n ovat, kuten on määritelty, ja R^3 on R^7CO.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että m on 1.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R on vety, alempi alkyyli, alempi alkenyyli tai fenyyli-alempi alkyyli; R^1 on alempi alkyyli; R^2 ja R^3 ovat itsenäisesti vety, alempi alkyyli, fenyyli-alempi alkyyli tai fenyyli-alempi alkoksi, jolloin fenyyli voi olla substituoitu yksi tai kaksi kertaa kloori-, trifluorimetyyli-, nitro- tai alempi alkoksiryhmällä tai R^2 ja R^3 ovat itsenäisesti naftyyli tai alempi alkanoyyli; R^4 on vety, alempi alkyyli tai fenyyli-alempi alkyyli, R^5 on vety tai alempi alkyyli ja n on 1 tai 2.

4. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että X-Y on kaavan  mukainen ryhmä, jossa R on alempi alkyyli, R^2 on vety tai bentsyylioksi, R^3 on vety, alempi alkyyli, alempi alkanoyyli tai fenyyli-alempi alkanoyyli, jolloin fenyyli voi olla substituoitu yksi tai kaksi kertaa kloori-, trifluorimetyyli-,

nitro- tai alempi alkoksiryhmällä; R^4 on vety tai alempi alkyyli, R^5 on vety ja n on 1.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u sitä, että valmistetaan N-(1,2,5,6,7,8-heksahydro-5-metyyli-2-okso-5-kinolinyyli)asetamidi tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

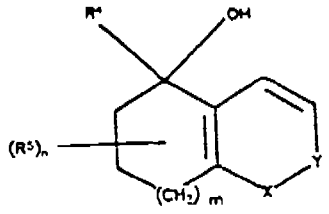
6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1-metyyli-5-[(2-fenyylietyyli)-amino]-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-kinolinoni tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

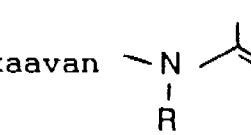
7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 5-[[2-(4-metoksifenyyli)etyyli]-amino]-1-metyyli-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-kinolinoni tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 5-[[2-(3,4-dikloorifenyyli)etyyli]-amino]-5,6,7,8-tetrahydro-1-metyyli-2(1H)-kinolinoni tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 5,6,7,8-tetrahydro-5-[(2-fenyylietyyli)amino]-1-propyyli-2(1H)-kinolinoni tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

10. Seuraavan kaavan mukainen yhdiste, tai sen geometrinen tai optinen isomeeri,



t u n n e t t u siitä, että X-Y on kaavan  mukainen ryhmä, jossa R on vety, alempi alkyyli, alempi alkenyyli, alempi alkynyyli tai aryyli-alempi alkyyli, tai

kaavan  mukainen ryhmä, jossa R^1 on vety, alempi alkyyli tai aryyli-alempi alkyyli; R^4 on vety, alempi alkyyli tai aryyli-alempi alkyyli; R^5 on vety, alempi alkyyli tai aryyli-alempi alkyyli; m on 0, 1 tai 2 ja n on 1 tai 2.

11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että m on 1.

12. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen kaavassa 1 esitetyn yhdisteen käyttö lääkkeen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että lääkkeellä on muistihäiriöitä vähentävä vaikutus.